

ORVOSI HETILAP

A l a p í t v á 1 8 5 7 - b e n

~~143.~~ **144.** évfolyam, 27. szám

144.

2003. július 6.

560 Ft

Klinikopatológiai megfigyelések krónikus C-vírus-hepatitis
interferon-alfa-kezelése kapcsán 1325

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

A hősokkfehérjék, mint az immunválasz dajkái. Életünk és a szükségesség stressz 1331

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Hematológiai és haemostasisparaméterek változása transjugularis
intrahepaticus portosystemas shunt hatására 1341

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

A tüdő tuberkulotikus granulomájának szövettani és immunhisztokémiai
szerkezete antituberkulotikummal kezelt és kezeletlen esetekben 1347

KAZUISZTIKA

Primer antifoszfolipid szindróma és HELLP-szindróma együttes előfordulása 1353

MINDENNAPOK GYAKORLATA

Az emlő core- (henger-) biopsziák kódolása: B1-B5 1357

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK

1359

HÍREK

1364



**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 kismencede vizsgálatát tárgyaló, valamint az angiológiai, onkológiai és sürgősségi ellátással foglalkozó fejezet is.

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

Czuriga István

Szívinfarctus utáni szekunder prevenció

A szívinfarctus utáni szekunder prevenció a klinikai kardiológia egyik legintenzívebben vizsgált és legtöbb bizonyítékkal rendelkező területe. A felmérések szerint a számos pozitív bizonyíték ellenére a jelenlegi szekunder prevenciók tevékenység sok kívánnivalót 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 acut myocardialis infarctus utáni szekunder prevenciók stratégia jelenlegi gyakorlatát. A könyvet egyaránt haszonnal forgathatják kardiológusok, belgyógyászok és háziorvosok, mindazok, akik a szívinfarctust elszenvedett betegek ellátásával foglalkoznak.

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



MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

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

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

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

ORVOSI HETILAP

144. évfolyam 27. szám – 2003. július 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., Károlyi György dr., Kiss János dr.,
Kopper László dr., Lampé László dr., Nász István dr., Oláh Éva dr., Ozsváth Károly dr., Paál Tamás dr.,
Papp Zoltán dr., Rák Kálmán dr., Ribári Ottó dr., Romics László dr., Schaff Zsuzsa dr., Sóttonyi Péter dr. és Tulassay Zsolt dr.

Szerkesztőségi főmunkatársak • Senior editors

Rácz Károly dr. és Regöly-Mérei János dr.

Szerkesztők • Editors

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

Rovatgondozó munkatársak • Column care coworkers

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

Nemzetközi Tanácsadó Testület • International Advisory Board

Elnök • President

G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

G. Ács dr. (New York), M. Classen dr. (München), H. Falk dr. (Freiburg), P. Ferenci dr. (Wien),
P. G. Forbath dr. (Torontó), M. R. 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.
Levélcíme: 1245 Budapest 5., Pf.: 1012
Telefon: (361) 354 1890, (361) 354 1170 Telefax: (361) 269 0100
E-mail: orvosi.hetilap@axelero.hu
Honlap: www.medicina-kiado.hu
A laptervet készítette: Varsányi György
Tördelőszerkesztők: Fenyő Zsuzsanna és 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 27. szám – 2003. július 6.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

July 6., 2003. Volume 144. No. 27.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

Klinikopatológiai megfigyelések krónikus
C-vírus-hepatitis interferon-alfa-kezelése kapcsán
Jármay Katalin dr., Lonovics János dr.,
Schaff Zsuzsa dr. 1325

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

A hő sokkfehérjék, mint az immunválasz dajkái.
Életünk és a szükséges stressz
Prohászka Zoltán dr. 1331

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Hematológiai és haemostasisparaméterek változása
transjugularis intrahepaticus portosystemas
shunt hatására
Papp Mária dr., Mezei Gabriella dr.,
Udvardy Miklós dr., Altorjay István dr. 1341

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

A tüdő tuberkulotikus granulomájának szövettani
és immunhisztokémiai szerkezete
antituberkulotikummal kezelt és kezeletlen
esetekben
Furák József dr., Troján Imre dr., Szőke Tamás dr.,
Tiszlavicz László dr., Boda Krisztina dr.,
Balogh Ádám dr., Róth Erzsébet dr. 1347

KAZUISZTIKA

Primer antifoszfolipid szindróma és
HELLP-szindróma együttes előfordulása
Veres Katalin dr., Papp Károly dr., Lakos Gabriella dr.,
Szomják Edit dr., Szegedi Gyula dr., Soltész Pál dr. 1353

MINDENNAPOK GYAKORLATA

Az emlő core- (henger-) biopsziák kódolása: B1-B5
Kulka Janina dr., Cserni Gábor dr., Péntek Zoltán dr. 1357

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 1359

HÍREK 1364

PÁLYÁZATI HIRDETÉNYEK 1366

OH-QUIZ 1367

Clinicopathologic observations on the
interferon-alpha treatment of chronic hepatitis
Jármay, K., Lonovics, J., Schaff, Zs. 1325

REVIEW ARTICLES

Heat shock proteins as chaperones of the
immune response – The optimum stress of life
Prohászka, Z. 1331

CLINICAL STUDIES

Changes in haematologic and haemostatic
parameters after transjugular intrahepatic
portosystemic shunt (TIPS) implantation
Papp, M., Mezei, G., Udvardy, M., Altorjay, I. 1341

ORIGINAL ARTICLES

Histological and immunohistochemical structure
of pulmonary tuberculous granulomas in untreated
cases and cases treated with antituberculous drugs
Furák, J., Troján, I., Szőke, T., Tiszlavicz, L., Boda, K.,
Balogh, Á., Róth, E. 1347

CASE REPORTS

Primary antiphospholipid syndrome associated
with HELLP syndrome in pregnancy
Veres, K., Papp, K., Lakos, G., Szomják, E.,
Szegedi, Gy., Soltész, P. 1353

EVERYDAY PRACTICE

Coding of the core biopsies in breast: B1-B5
Kulka, J., Cserni, G., Péntek, Z. 1357

FROM THE LITERATURE 1359

NEWS 1364

OH-QUIZ 1367

Megfelelő választás a hepatitis C korszerű kezelésében!

7 napig tartó egyenletes plazmaszint

- 40 kD-os pegylációs technika
- hetente egy sc. injekció

Egyszerű alkalmazhatóság

- testsúlytól független, egységes dózis
- előretöltött fecskendő

Kiemelkedő hatékonyság

- ribavirin kombinációban, 1-es genotípus esetén az SVR 51%
- ribavirin kombinációban, cirrhotikus betegpopulációban az SVR 50%

Korán megjósolható terápiás siker

- prognózis már a 12. héten
- a non-responderek korán kiszűrhetők
- költséghatékonyság

Kiváló tolerálhatóság

- kevesebb mellékhatás
- jobb életminőség



Roche (Magyarország) Kft.
2040 Budaörs, Edison u.
Tel.: +36-23-446-800
Fax: +36-23-446-860

Roche



PEGASYS®
peginterferon alfa-2a (40kD)

ÚTMUTATÓ AZ ORVOSI HETILAP SZERZŐI SZÁMÁRA

A folyóirat célja. Az Orvosi Hetilap összefoglaló közleményeket, eredeti tudományos munkákat és rövid kísérletes tanulmányokat, esetismertetőket közöl 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, könyvismertetőket, valamint egyéb, az orvostudománnyal kapcsolatos aktuális írásokat.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A statisztikai módszereket és azok irodalmát is meg kell adni.

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

Az eredmények és megbeszélés részeket külön és világosan kell megszerkeszteni.

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

A módszerek, eredmények, megbeszélés részek megfelelő alcímeket kapjanak.

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

6. Irodalmi hivatkozások. Csak azok az irodalmi hivatkozások sorolhatók fel, melyekre a szövegben utalás történt és direkt kapcsolatban vannak a kutatott problémával. A hivatkozásokat ábécésorrendben kell megadni, folyamatosan gépelve, az egyes tételeket gondolatjellel elválasztva. Háromnál több szerző esetén a három szerző neve után „és mtsai” (4 szerző esetén a három szerző neve után „és mtsa”) 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 címbe és a táblázatban szereplő esetleges rövidítések magyarázata a táblázattal egy lapon szerepeljen.

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

Az ábrákon és táblázatokon ugyanazon adatok ne szerepeljenek. Az ábrák 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 etimologikus írásmód követendő.

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

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

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

Az el nem fogadott kéziratokat nem küldjük vissza.

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

Klinikopatológiai megfigyelések krónikus C-vírus-hepatitis interferon-alfa-kezelése kapcsán

Jármay Katalin dr.¹, Lonovics János dr.² és Schaff Zsuzsa dr.³

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum, Egészségügyi Főiskolai Kar (igazgató: Boda Márta dr.)¹

I. sz. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Lonovics János dr.)²

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. sz. Patológia Intézet, Budapest (igazgató: Schaff Zsuzsa dr.)³

Bevezetés: A hepatitis C-vírus-fertőzés világszerte, így hazánkban is komoly népegészségügyi problémát jelent, a krónikus májbetegségek egyik legfontosabb kórokozója. A krónikus hepatitis C klinikailag lassan progrediáló májmegbetegedés, 15–20 év elteltével cirrrosishoz vezethet, melynek talaján az esetek kb. 4%-ában hepatocellularis carcinoma alakulhat ki. Döntő fontosságú a korai diagnózis és a hatékony kezelés mielőbbi megkezdése. **Céltűzés:** A szerzők áttekintést kívánnak nyújtani saját beteganyaguk (106 beteg) bemutatása kapcsán a kórkép szövettani jellegzetességeiről, rebiopsziával követett 6- és 12 hónapos interferon-alfa kezelés hatékonyságának összehasonlító vizsgálatáról a sejproliferáció mértéke, valamint a fibrosis patogenezisében részt vevő extracelluláris mátrix egyes alkotóelemeinek vizsgálata kapcsán. **Eredmények:** Krónikus hepatitis C-ben az enyhe aktivitású gyulladással járó esetek a leggyakoribbak (73,14%), melyek jelentős része (43,47%) 1. stádiumban volt, azaz enyhe portális fibrosissal járt. Meglepő módon azonban ezen enyhe aktivitású csoport 8,69%-a már 4. stádiumnak (cirrhosis) bizonyult. A nukleáris proteinek expressziója pozitív korrelációt mutatott minimális és enyhe aktivitás esetén, míg a közepes aktivitású betegcsoportban a cyclin A-aktivitás lecsökkent. Az extracelluláris mátrix komponensek megemelkedett expresszióját a 12 hónapos interferon-alfa kezelés szignifikánsan csökkentette. **Következtetések:** enyhe necroinflammatoricus aktivitású krónikus hepatitis C is járhat súlyos fibrosissal és átépüléssel, ezért mérlegelni kell közel normális biokémiai paraméterek mellett is a májbiopszia szükségességét. A lymphoid folliculusok/aggregátumok, epeút-laesiók pozitív összefüggését a kórkép aktivitásával prognosztikai szöveti jelként lehet értékelni. A 12 hónapos interferonkezelés hatásos, mert az ALT-szint szignifikáns csökkentésén kívül a szöveti gyulladást is csökkenti, mérsékeli a sejtproliferációt, valamint a fibrogenesis kaszkád korai alkotóelemeinek csökkentésével a fibrosis mértékét is kedvezően befolyásolja.

Kulcsszavak: hepatitis chronica, interferon-alfa kezelés, C vírus-infekció

Clinicopathologic observations on the interferon-alfa treatment of chronic hepatitis C. *Introduction:* Chronic hepatitis C is a progressive liver disease. It may lead to cirrhosis within 15-20 years, on the grounds of which hepatocellular carcinoma may develop in around 4% of the cases. The entity can thus be regarded a premalignant condition. Based on the above, early diagnosis is of great importance, as is prompt treatment. *Aims:* 1. to find correlations between the activity grade, stage of the disease and the various histologic characteristics, which are befitting representations of the clinical course for chronic hepatitis C, 2. to collect data on changes of nuclear proteins as markers of cell proliferations, 3. to analyse the changes in the expression of the components of the extracellular matrix, which play role in the pathogenesis of the fibrosis. *Results:* Analysing the 106 biopsy specimens most frequently mild degree of inflammation was found. The majority of cases were in stage 1 (41.5%), however 8.69% were already in stage 4. Lymphoid aggregates/follicles and bile duct lesion were in correlation with the activity of the disease. A considerable decrease in the ALT level and in the histologic activity was induced by the 12 months interferon-alfa treatment. A positive correlation was found for the expression of the nuclear proteins used as proliferation markers in minimal and mild activity cases, while in moderate chronic hepatitis C a remarkable decrease was manifest in respect to cyclin-A activity. After 12 months IFN-alfa treatment the proliferating cell nuclear antigen activity increased, with a decrease in cyclin-A positivity. *Conclusions:* Chronic hepatitis C cases with mild activity may also belong to stage 4, the need for liver biopsies should therefore be considered even besides the presence of near normal biochemical parameters in certain cases. The positive correlations between lymphoid follicles/aggregates, bile duct lesions and chronic hepatitis C activity refers to the fact that the above noted histologic differences may be evaluated as prognostic factors. The 12 months interferon-alfa treatment has a moderating effect on cell proliferation, as shown by the lowered cyclin-A expression and does have an effect on particular components playing role in the early phase of fibrogenesis.

Key words: chronic hepatitis, interferon-alfa treatment, C viral infection

Az 1989-es év a hepatitis C-vírus (HCV) genomjának azonosítása révén döntő fordulatot jelentett az ún. posztranszfúziós non-A non-B hepatitisek fertőző forrásának kutatása kapcsán (6). A flaviviridae

családjába tartozó egyszálú RNS vírussal történt fertőzés világszerte, így hazánkban is komoly népegészségügyi problémát jelent, és a krónikus gyulladást okozó májbetegségek egyik legfontosabb kórokozója. Vi-

lágszerte 170 millióra becsülik a HCV fertőzöttek számát, ez összesen a Föld lakosságának 8%-át jelenti (30). A HCV-fertőzöttség előfordulási aránya Kelet-Európában magasabb, mint Nyugat-Európában. Magyarországon a legutóbbi felmérések alapján az anti-HCV pozitív egyének prevalenciája 0,7–1,0% (35), bár egyesek a 0,45–0,5%-ot tartják reálisnak a tünetmentes véradók körében végzett vizsgálatok alapján (2).

A HCV-RNS nem integrálódik a fertőzött sejt genomjába, mivel a vírus nem rendelkezik reverz transzkriptáz aktivitással. A vírusgenom szerkezete ismert, strukturális és nem strukturális proteineket kódol. Különös sajátossága nukleotidszekvenciájának nagy variabilitása. Az utóbbi években a vírus-szekvencia-vizsgálatok a vírus több genotípusát különítették el, melyek predomanciája földrajzi területenként változik. Európában, az Egyesült Államokban és Magyarországon is az I. genotípus a domináns (14, 35). Klinikai tanulmányok tanulsága szerint a genotípus szignifikáns módon determinálja a kórkép lefolyását és a kezelés eredményességét, így az I/b típus nehezen kezelhető, súlyos lefolyású kórképet okoz (27, 33, 41). Ez részben – bár nem teljesen egyértelműen – a HCV I/b törzs agresszívebb sajátosságával lenne magyarázható, méginkább azzal, hogy a HCV I/b infekciót a betegek évekkorábban és főként transzfúzióval akvirálták, míg a HCV III-as típusal újabban az iv. kábítószeresek fertőződnek. Az utóbbiak kórfolyamata frissebb, és az inokulált vírusnukleinsav mennyisége is alacsonyabb, mint a transzfúzióval történő infekció esetén. Ismeretes az I/b genotípus interferonkezelés hatására kialakult hipervariábilis régiójának változását is (34). Ugyancsak fontos a HCV patogenetikai szerepének megértése szempontjából, hogy a HCV egyéb sejtekben, így a lymphocytákban is replikálódik (55). A vírus transzmissziójában jelentős szerepe van az erythrocyták HCV-kötő képességének, melyre Lotz és mtsai derítették fényt (32).

A HCV-vel történt primer fertőzés gyakran tünetmentes, általában lassan progrediáló megbetegedés. A betegek 15%-a spontán gyógyul, 25%-a tünetmentes normális ALT-aktivitással és általában enyhe szöveti elváltozásokkal. Ez azt jelenti, hogy a betegek kb. 40%-a lényegében gyógyultnak tartható, a többi esetben mérsékelt vagy súlyosabb mértékű krónikus hepatitis fejlődik ki (10). A krónikus hepatitis C (CH-C) jellegzetes módon ugyancsak gyakran tünetmentes, így például a szűrővizsgálatoknál véletlenszerűen talált emelkedett ALT-érték hívhatja fel a figyelmet lappangó májbetegségre, mely progrediál, 15–20 év elteltével cirrhosishoz vezethet. Számos faktornak tulajdonítanak szerepet HCV-hor-

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Rövidítések: HCV = hepatitis C-vírus; CH-C = krónikus hepatitis C; HCC = hepatocellularis carcinoma; HAI = hisztológiai aktivitási index; F = folliculus; A = aggregátum; PCNA = proliferáló sejtmag antigén (proliferating cell nuclear antigen); ECM = extracelluláris mátrix; SMA = simaizom aktin (smooth muscle actin); IFN = interferon

dozókban a krónikus májbetegség progressziójában. Ilyenek pl. a betegek kora, a fertőzés időtartama, az előbbiekben említett genotípus, a szervezet immunválasza (27). Egyidejű alkoholfogyasztás jelentősen rontja a prognózist (42).

A vírus perzisztálása krónikus B-sejt-stimulust jelent, mely megmagyarázhatja krónikus HCV-fertőzés összefüggését különböző autoimmun betegségekkel, mint például Sjögren-szindrómával, krónikus thyreoiditisszel, kevert kryoglobulinaemiával, vasculitisekkel, glomerulonephritisszel, erythema nodosummal. Krónikus B-sejt stimulus előzheti meg és magyarázza a HCV fertőzött cirrhosis mentes betegek B-sejtes non-Hodgkin lymphomájának kialakulását (55). Előzetes vizsgálatok HCV-fertőzött betegek kognitív funkciózavaráról számoltak be, mely a vírus direkt központi idegrendszert érintő károsító hatására utal. (12).

CH-C talaján az esetek kb. 4%-ában hepatocellularis carcinoma (HCC) alakulhat ki, így premalignus állapotnak tekinthető. A HCV a daganatkeltő emberi vírusok közé sorolható, bár a tumorkeltés mechanizmusa, annak direkt, vagy indirekt (cirrhosison keresztül) volta erősen vitatott. Számos adat a gyulladás és a hepatocytaregeneráció jelentőségét hangsúlyozza a patogenezisben, másrészt viszont számos adat szól amellett, hogy egyes virális antigének esetleg direkt carcinogen hatásúak, többféle mechanizmus alapján (19). Lényegesek azon megfigyelések, melyek a HCV sejtproliferációt kiváltó hatásáról számolnak be (49, 57). Ezen folyamatban egyes vírusproteinek, elsősorban a core-komponens hatása különösen jelentős. A vírus core-proteinje több különböző virális és celluláris gén (c-myc, c-fos, RB, p53 stb.) transzkripció regulátora (49). A komplett core-protein a citoplazmában, elsősorban a perinukleáris régióban lokalizálódik, inkomplett, hasított formái azonban – elsősorban a regenerálódó hepatocytákban – a magba is bejuthatnak (28). Felvetődik, hogy a core befolyásolja egyes gének expresszióját, fokozott növekedési stimulust okozva, mely elősegíti a HCC kialakulását (28).

Mindezek alapján döntő fontosságú a CH-C korai diagnózisa és a hatékony kezelés mielőbbi megkezdése.

Krónikus hepatitis klinikai és szövettani nómenklatúrája

A krónikus hepatitis a máj 6 hónapnál tovább tartó gyulladása, melyet klinikai tünetek, laboratóriumi (emelkedett aminoszulfidértékek, vírusmarkerek stb.) és patohisztológiai eltérések jellemeznek. Nómenklatúráját jelentős mértékben megváltoztatta az 1994-ben Los Angelesben tartott Gasztroenterológiai Világkongresszus nómenklatúra bizottsága. A grémium fő célkitűzése az volt, hogy az új elnevezések a gyakorlati életben minél szélesebb körben legyenek alkalmazhatók gyógyító orvosok és kutatók számára egyaránt, utaljon a hepatológia legújabb

eredményeire, és lehetőség szerint támaszkodják a betegségek etiológiai adataira (10, 11, 46, 47). Ezen vélemény azt hangsúlyozza, hogy a krónikus hepatitis diagnózisa során szükséges annak meghatározása, milyen vírus hozta létre a megbetegedést, van-e szerepe a folyamatban autoimmun tényezőknek, gyógyszer okozta károsodásnak. A nem tisztázott háttérű esetek az „idiopathiás” kategóriába kerülnek.

A krónikus hepatitis szövettani meghatározása és osztályozása ugyancsak vitatott volt, illetve gyakran változott a nomenklatura az elmúlt 30 év során. A terápia hatékonyságának lemerése felvetette a numerikus rendszer alkalmazásának szükségességét. 1981-ben a krónikus hepatitis súlyosságának jelzésére a Knodell-féle hisztológiai aktivitási index (HAI) került bevezetésre (29), melyet jónéhányan újraértékeltek az elmúlt évek folyamán (7, 23, 44, 48). A legfontosabb változás a régebbi és újabb pontozási rendszerek között az, hogy bevezetésre került a fokozatra (grade) és stádiumra (stage) való bontás (7). A fokozattal a necroinflammatoricus aktivitás intenzitását, a stádiummal a fibrosis és a szerkezeti torzulás mértékét becsülik meg. Az *Ishak és mtsai* (23) által kidolgozott HAI maximálisan 18 pontot javasol a fokozat értékelésére, mely a periportalis és periseptalis „interface” hepatitis (0–4); összefolyó (confluent) necrosis (0–6); fokális lyticus necrosis, apoptosist és gyulladást (0–4); valamint portalis gyulladást (0–4) veszi figyelembe. A fenti szerzők szerint a stádiumra vonatkozó maximális pont értéke 6, melynek a legvége már cirrhosist jelöl (23). Ezen szemikvantitatív értékelési rendszerrel az értékelők elsősorban a krónikus hepatitis dinamizmusát kívánják kifejezni, és az összehasonlítás jelentősége főleg a nagyobb klinikai tanulmányokban, valamint egyes kezelések hatásának lemerésében van. Más munkacsoportok ezzel szemben inkább szóban fejezik ki a krónikus hepatitisben észlelhető aktivitás vagy fibrosis mértékét, és „enyhe”, „mérsékelt”, „kifejezett” vagy „igen kifejezett” krónikus hepatitis diagnózist alkalmaznak (24). A fibrosis mértéke korrekt módon csak a biopsziás minta vizsgálata alapján értékelhető (4, 5, 45). A jelenleg alkalmazott szérummarkerek az éppen zajló fibrogenesissre és nem a már lerakódott, „kiégett” kötőszövet mennyiségére utalnak (45), vannak azonban törekvések arra, hogy az egyes szérummarkerek kombinált alkalmazásával megfelelőbb képet kapva a fibrosis mértékéről, csökkentsék a májbiopsziák számát (22, 38, 40).

Krónikus hepatitis C kezelése

Hoofnagle és munkatársai (20) közölték elsőként 1986-ban, hogy alfa-interferon-kezelésre CH-C-ben szenvedő betegek egy részének ALT szintje normálissá vált. Azóta számos randomizált, kontrollált tanulmány látott napvilágot, mely megerősítette, hogy az interferonkezelésre a betegek kb. 40–60%-a reagál. Ezt a krónikus fertőzés biokémiai paraméterei-

nek normalizálódásával, a HCV-RNS-titer csökkenésével, eltűnésével és a krónikus gyulladás szövettani jeleinek megszűnésével monitorozhatjuk. Egyes közlemények alapján a C-vírus által indukált fibrosis – mely a betegség klinikai lefolyását döntően befolyásolja – is lehet reverzibilis (8, 43, 56).

Az interferonkezelés során a következő klinikai válaszreakciók ismeretesek:

A) a kezelés végére normalizálódik az ALT-érték, és a HCV-RNS eltűnik a beteg szérumból (end of treatment response; ETR),

B) a kezelést követő 6 hónap múlva is normális ALT-érték és HCV-RNS negativitás – hosszantartó responder állapot (sustained response; SR),

C) részleges remisszió, mikor a kezdeti ALT- és HCV-RNS-szint szignifikánsan, több, mint 50%-kal csökken (partial remission; PR),

D) 3–4 hónapos kezelés után nem csökken a szérum-ALT és HCV-RNS (no response; NR),

E) remissziót követően a szérum-ALT és HCV-RNS ismételt emelkedése alakul ki a kezelés után (relapse rate; RR).

Hazánkban 1993 óta kezelik a betegeket interferonnal, melynek eredményeiről több összefoglaló tanulmány született (11, 35, 36). A ribavirinnel történő kombinációs kezelés jelentős mértékben javította a hosszan tartó responder állapotot, 6 és 12 hónap gyógyszermentes periódus után a betegek 93%-ban találtak tartósan normális ALT-értéket, és a betegek 96%-a maradt HCV-RNS negatív. Tauro-urso-deoxycholsavval (t-UDCA), mint citoprotektív hatású szerrel történő eredményes adjuváns kezeléssel számoltak be azon betegeknél, akik nem tolerálták a magas dózisu interferont. Új kezelési modalitásként az interferon féléletidejét polietilén glikollal való konjugáció révén megnövelték, így a szer farmakodinamikáját javították, heti 1 alkalommal alkalmazva megfelelő antivirális hatást lehet vele elérni (9).

A krónikus hepatitis C kezelése szövettani jellegzetességei

A CH-C szövettani képe jellegzetes: így portalis elváltozások (epeút-laesio, lymphoid folliculus és/vagy aggregátum az epeutakkal intim kapcsolatban), periportalis (enyhe mértékű interface hepatitis) és lobularis necroinflammatio (magas lobularis-sinusoidalis aktivitás acidophil necrosis) jellemzők, bár egyértelműen egyéb kórokú CH-től nem lehet elkülöníteni. A magyar betegek adatainak feldolgozásával több összefoglaló munka foglalkozik (25, 52).

Saját betegeink biopsziás anyagának (106 minta) feldolgozása kapcsán a következőket találtuk: lymphoid folliculus és/vagy aggregátum (F/A) az esetek 63,2%-ban, epeút-laesio 12,3%-ban, steatosis pedig 70,75%-ban fordult elő, százalékos előfordulási gyakoriságuk a hepatitis aktivitásának súlyosságával nőtt. Az epeút-laesio illetően azt találtuk, hogy 69 enyhe krónikus hepatitises betegből 5 esetben fordult elő epeút-laesio (7,24%), míg a 23 közepes krónikus

hepatitises betegből 8 esetben találtunk epeút elváltozást (34,78%) ($p < 0,001$). Egyes szerzők összefüggést találtak az epeút-laesio megléte és a γ -GT-aktivitás közt (3). Lymphoid F/A-ot a 69 enyhe krónikus hepatitis esetén 45 betegben (65,2%), a 23 közepes aktivitású hepatitises beteg kapcsán 21 esetben (91,3%) ($p < 0,0001$) lehetett kimutatni. Mindkét szöveti jellemző megjelenése szoros összefüggést mutatott a közepes aktivitású krónikus hepatitisssel, sőt egymás között is szoros összefüggés látszott. A steatosis megjelenése és súlyossága statisztikailag ugyancsak összefüggésben volt a krónikus hepatitis aktivitásának súlyosságával ($p < 0,01$). A HCV-fertőzés során jól ismert a lipidmetabolizmus zavara; *in vitro* core-fehérje génjével transzfektált sejtenyészetben igazolható a HCV-core lipidakkumulációt okozó hatása (1). HCV core-fehérjét expresszáló transzgen egerekben súlyos zsíros degeneráció alakul ki, melyet HCC kialakulása követ. Ezekben a transzgen egerekben igazolható, hogy a HCV-core-fehérje közvetlenül interferál a „very low density lipoproteinnel” (VLDL), mely feltehetően abból következik, hogy a core csökkenti a microsomal triglicerid transzferprotein (MTP) aktivitását. A steatosis funkcionális következménye, hogy fokozódik a lipidperoxidáció, mely reaktív oxigén gyökök képződése révén DNS-károsodást okozhat és carcinogen hatású lehet. Mindez egerekben detektált megfigyelés, lényeges lenne annak vizsgálata, hogy HCV-fertőzött betegekben hasonló módon zajlik-e a carcinogenesis (28).

Interferon-alfa kezelés hatása a krónikus hepatitis C szövettani képeinek alakulására

Több közlemény született CH-C-ben szenvedő beteg interferon-alfa kezelésének hatásosságának felméréséről rebiopsziás anyagokon végzett tanulmányok alapján (5, 15, 50, 51, 52).

Hazánkban munkacsoportunk elsőként számolt be 20 beteg 6 és 12 hónapos interferon-alfa-kezelésének eredményességéről rebiopsziával követett beteganyag vizsgálata alapján (26). Munkánkat immunhisztokémiai vizsgálatokkal kiegészítve további információkhoz jutottunk CH-C interferon-alfa-kezelése kapcsán. Két proliferációs marker [proliferating cell nuclear antigen (PCNA), cyclin A] változását detektálva összefüggéseket kerestünk ezen antigének és a kórfolyamat klinikai és szövettani aktivitása között. Ugyanakkor a kezelés kapcsán megfigyeléseket végeztünk az extracelluláris mátrix (ECM) egyes komponenseinek [decorin, alfa-smooth muscle actin (alfa-SMA)] expresszióváltozásait illetően. Összefüggéseket kívántunk keresni ezen összetevők expresszióváltozása és a CH-C fokozata és stádiuma közt.

Az immunhisztokémiai vizsgálatok kiértékelése szemikvantitatív módszerrel történt, a biopsziás minták értékelését egymástól függetlenül két patológus végezte, az

esetleges szubjektívításból adódó eltérések kiküszöbölése céljából.

A proliferációs markerek (PCNA, cyclin A) detektálhatóságát szemikvantitatív módon, 1000 hepatocytára vonatkoztatva értékeltük, 40-szeres nagyítás mellett videokamera és tévékamera segítségével. Pozitívnak akkor tartottuk a reakciót, ha a hepatocyták magjában barnásvörös elszíneződés látszott. Az úgynevezett jelölési indexet (labelling index: LI) az 1000 hepatocytára kalkulált pozitív sejtmagok száma adta.

A decorin expresszióját 1–3-ig terjedő pontrendszerrel súlyoztuk a Rappaport-féle acinaris lokalizációt figyelembe véve (a centrolobularis régió volt az 3. zóna, a perisinusoidalis terület a 2. zóna, a portalis háromszögek pedig a 1. zónának feleltek meg). A periportalisan vagy határterület (interface) és a porto-portalisan hidak régióját is értékeltük, mint az ismert hisztológiai zónáktól független területet, ezt zóna 4-nek jelöltük.

Az alfa-simaizomsejt-actin (alfa-SMA) pozitív sejtek (perisinusoidalis sejtek, Ito-sejtek) megoszlásának mértékét Schmitt-Gräff (53) által kidolgozott szemikvantitatív pont rendszerrel értékeltük 0–4 fokozat között. A pozitívítást az acinus valamennyi zónájában külön-külön értékeltük, majd ezen értékeket összegezve kaptuk meg a perisinusoidalis sejtinдекс értéket.

A statisztikai feldolgozás a Wilcoxon-féle előjeles rangpróbával történt, emellett a Spearman-féle rang korrelációt is alkalmaztuk. Az analízist kiegészítettük χ^2 -tesztel, esetenként Yates-korrekcióval.

PCNA és cyclin A protein expresszió alakulása krónikus hepatitis C-ben interferon-alfa-kezelés kapcsán

A PCNA expressziója a sejt ciklusa folyamán fluktuáló szintet mutat, normális körülmények között csak proliferáló sejtekben akkumulálódik. A nyugvó sejtekben szintje alacsony, a maximális szintet a korai S-fázisban éri el, így a PCNA LI jól korrelál az S-fázisban lévő sejtek arányával.

A cyclin A nukleáris, sejtciklusfüggő protein, mely a PCNA-val ellentétben nyugvó sejtekben, vagy a G1-fázis korai, illetve középső szakaszában nem termelődik. A sejtek magjában röviddel az S-fázis előtt válik kimutathatóvá, expressziója a mitózis végéig magas szinten marad, majd csökken. Normális májszövetben nem mutatható ki, regenerálódó májban viszont a proliferáló sejtek markereként használják. A cyclin A tehát az S-fázisban lévő sejtek arányának meghatározását jól jelző marker (58).

Vizsgálatainkban krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegek hepatocytáinak magjában a PCNA LI-t 10-szer magasabbnak találtuk, mint a cyclin A-t. Ez a jelentős különbség egyrészt abból adódik, hogy a sejtciklus G1-fázisában ezen proteinek expressziója eltérő, a PCNA ezen fázisban nagyobb mennyiségben termelődik. Mások eredményeihez hasonlóan a PCNA-expresszió növekedése parallel módon követte a necroinflammatio mértékét, azaz, minél súlyosabb volt a gyulladás foka, annál magasabb volt a PCNA LI (17).

A cyclin A-t expresszáló hepatocyták magjának száma ugyancsak nőtt minimális és enyhe aktivitású hepatitisben, azonban a PCNA-expresszióval ellentétben csökkent az LI közepesen aktív krónikus hepatitisben. A közepes aktivitású krónikus hepatitisben – amikor a sejtproliferáció aránya csökken – a talált magas PCNA-expresszió azzal magyarázható, hogy nagyobb arányú a korai-középső G₁-fázisban lévő sejtek száma, azaz már expresszálják PCNA fehérjét, de cyclin A-expresszió még nincs. Ezzel ellentétben minimálisan és enyhén súlyos fokú gyulladásnál a cyclin-A- és PCNA-expresszió jól korrelál egymással, mindkettő növekvő tendenciát mutat. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy minimális és enyhe aktivitású krónikus hepatitis C esetén a regeneráció stimulálódhat, de a súlyosabb aktivitással járó formában a regeneráció blokkolódik.

Az IFN-alfa kezelés hatása a kétféle protein expressziójára szintén fontos különbséget mutatott. Míg a cyclin A-t expresszáló sejtek száma csökkent, addig a PCNA pozitivitást mutató sejtek száma inkább enyhe növekedést mutatott az IFN-alfa-kezelést követően. Az IFN-alfa antivirális, immunmoduláns hatása mellett jól dokumentált antiproliferatív hatású különböző sejtvonalakra, valamint krónikus vírushepatitisben a máj Ito sejtjeire (16). A sejtnövekedésre való gátló hatása bizonyos cyclindependens kináz inhibitorok túlszabályozása révén történhet. Az általunk IFN-alfa-kezelés hatására észlelt hepatocytaproliferáció-csökkenésben feltételezhető, hogy az IFN-alfa direkt antiproliferatív hatása is érvényesülhet. Az IFN-alfa direkt antivirális és antiinflammatoricus hatása CH-C-ben természetesen ugyancsak fontos tényező lehet a proliferáció csökkentésében.

Decorin és alfa-SMA-expresszió alakulása krónikus hepatitis C interferon-alfa-kezelés kapcsán

Normális szerkezetű májszövetben mindkét antigén expresszióját csak elvétve látni, elsősorban a perivenularis zónában (13). Mások eredményeihez hasonlóan (16, 31) CH-C esetén jelentős mennyiségben lehetett kimutatni alfa-SMA pozitív sejteket a perisinusoidális és portális zónában is, melynek a score-értékekből adódó súlyossága nem mutatott szignifikáns összefüggést sem a necroinflammatio mértékével, sem pedig a fibrosis kiterjedtségével (stádium).

Az alfa-SMA pozitív sejtek viselkedéséhez hasonlóan, a necroinflammatio jeleit mutató portális háromszögekben, perisinusoidálisan, a kötőszövetes septumokban, a mesenchymalis elemek és a gyulladáshoz vezető sejtek mentén, jelentős decorinexpressziót találtunk, mely szignifikáns összefüggést mutatott a folyamat aktivitásával és stádiumával egyaránt. Eredményeinkkel megegyező módon mások HBsAg pozitív CH esetén találtak erős decorinreaktivitást a fibroticus területeken (21).

Mindkét marker magas aktivitása a portális és periportalis zónákban a kórkép aktivitásának elsődle-

ges lokalizációját tükrözi. Meglepő módon eseteink egy részében, bár az intralobularis aktivitást jelző pontérték nem volt magas, mindkét marker jelentős mennyiségben kimutathatóvá vált a csaknem épnek látszó területeken is. A necroinflammatio mértéke és a reaktív alfa-SMA pozitív sejtek száma zonális összefüggést mutattak, melynek egyik lehetséges magyarázata az lehet, hogy a károsodott hepatocytákból és/vagy gyulladáshoz vezető sejtekből lokálisan moduláló hatású citokinek szabadulnak fel. Az épnek látszó parenchymában expresszálódó decorin és az alfa-SMA pozitív sejtek megjelenése szintén a szubmikroszkópos hepatocytakárosodás folyamán felszabadult, hasonló természetű anyagok stimuláló hatásával magyarázható. A jelenség talán magának a vírusnak a következménye, a még láthatóvá váló gyulladáshoz vezető reakció előtt (16).

Az IFN-alfa-kezelést követően a decorinlerakodás szignifikánsan csökkent valamennyi régióban. Az alfa-SMA pozitív sejtszám ugyancsak jelentősen csökkent, de ez nem volt szignifikáns. Szignifikáns összefüggés mutatkozott viszont a decorinexpresszió mértéke és a CH aktivitása és stádiuma között, mely összefüggés az IFN-kezelést követően eltűnt.

Az alfa-SMA pozitív sejtek megjelenése nem mutatott összefüggést a kezelést megelőzően sem a kórkép aktivitásával, sem a stádiumával, azonban a kezelést követően szignifikáns negatív korrelációt lehetett igazolni a kórkép stádiuma és az alfa-SMA pozitív sejtek jelenléte között. A perisinusoidális régiót önmagában elemezve hasonló szignifikáns összefüggés látszott a kezelést követően az alfa-SMA pozitív sejtek és a kórkép stádiuma között.

A decorinexpresszió és a kórkép aktivitása közötti IFN-alfa-kezelést megelőző szignifikáns korreláció megszűnése, valamint az alfa-SMA pozitív sejtek és ugyancsak a kórkép aktivitása közötti, az IFN-alfa-kezelést követően kialakult szignifikáns korreláció arra enged következtetni, hogy ezeknek a markernek a változása az ECM termelésének különböző korai fázisait jellemzi, azaz a decorinexpresszió megelőzi az alfa-SMA pozitív sejtek megjelenését. Az IFN-alfa kezelés hatására mindkét szöveti marker expressziója lecsökken, ami az IFN-alfa antiinflammatoricus hatása mellett a mesenchymalis reakciót mérséklő hatásával is magyarázható.

Eredményeink megerősíthetik azoknak az experimentális és humán vizsgálatoknak az adatait, melyek arra utalnak, hogy a fibrogenesis cascade korai stádiumába beavatkozva a fibrosis folyamata – hasonlóan a haemochromatosis, autoimmun hepatitis által indukált cirrhosishoz – bizonyos mértékig CH-C esetében is reverzibilis lehet (8, 18, 43).

Ez a munka OTKA T037838, valamint a NKFP-1A/0023/2002 támogatásokkal készült.

IRODALOM: 1. Barba, G., Harper, F., Harada, T. és mtsai: Hepatitis C virus core protein shows a cytoplasmic localisation and associates to cellular lipid storage droplets. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1997, 94, 1200-1205. – 2. Berencsi Gy.: szóbeli közlés. – 3. Botta, G. E., Fasoli, F., Romagnoli, P. és mtsai: Increased levels of gammaGT

suggest the presence of bile duct lesions in patients with chronic hepatitis C: absence of influence of HCV genotype, HCV-RNA serum levels, and HGV infection on this histological damage. *Dig. Dis. Sci.*, 2001, 46, 524-529. – 4. *Brunt, E. M.*: Liver Biopsy Interpretation for the Gastroenterologist. *Current Gastroenterology Reports*, 2000, 2, 27-32. – 5. *Caballero, T., Milena, A. P., Masseroli, M. és mtsai*: Liver fibrosis assessment with semiquantitative indexes and image analysis quantification in sustained-responder and non-responder interferon-treated patients with chronic hepatitis C. *J. Hepatol.*, 2001, 34, 740-747. – 6. *Choo, Q.-L., Kuo, G., Weiner, A. és mtsai*: Isolation of a cDNA fragment from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis agent. *Science*, 1989, 244, 359-362. – 7. *Desmet, V. J., Gerber, M., Hoofnagle, J. H. és mtsai*: Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology*, 1994, 19, 1513-1520. – 8. *Dufour, J. F., DeLellis, R., Kaplan, M. M.*: Regression of hepatic fibrosis in hepatitis C with long-term interferon treatment. *Dig. Dis. Sci.*, 1998, 43, 2573-2576. – 9. *Esteban-Mur, R.*: Preliminary clinical results of combination pegylated interferon alpha-2b+Ribavirin. In *Satellite Symposium on Pegylated Interferon alpha 2b held during the 35th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, Rotterdam, The Netherlands, 1 May 2000, 19-20.* – 10. *Fehér J., Lengyel G.*: Krónikus vírus hepatitisek. *Folia Hepatol.*, 1998, 3, 3-9. – 11. *Fehér J., Lengyel G., Bálint T. és a Multicentrikus Tanulmányi Munkacsoport*: Interferon-alfa-2b és ribavirin kombinált kezelés krónikus C hepatitisben. 100 beteg egy évig tartó kezelése során szerzett tapasztalatok. *Orv. Hetil.*, 1999, 140, 1235-1238. – 12. *Forton, D. M., Thomas, H. C., Murphy, C. A. és mtsai*: Hepatitis C and cognitive impairment in cohort of patients with mild liver disease. *Hepatology*, 2002, 35, 433-439. – 13. *Gallai, M., Kovalszky, I., Knittel, T. és mtsai*: Expression of extracellular matrix proteoglycans perlecan and decorin in carbon-tetrachloride-injured rat liver and in isolated liver cells. *Am. J. Pathol.*, 1996, 148, 1463-1471. – 14. *Gervain J.*: A krónikus C vírushepatitis diagnosztikája. *Magyar Belorv. Arch.*, 2001, 4, 156-163. – 15. *Gracielle, P., Roberta, S., Ornella, B. és mtsai*: A controlled randomised trial of t-UDCA as adjuvant to interferon for treatment of chronic hepatitis C: an interferon sparing effect of t-UDCA. *Hepatol. Res.*, 2002, 4, 227 – 16. *Guido, M., Ruge, M., Chemello, L. és mtsai*: Liver stellate cells in chronic viral hepatitis: the effect of interferon therapy. *J. Hepatol.*, 1996, 24, 301-307. – 17. *Hamada, M., Kihira, T., Takase, K. és mtsai*: Hepatocyte regeneration in chronic hepatitis C and interferon treatment: analysis of immunohistological identification of proliferating cell nuclear antigen (PCNA). *J. Gastroenterol.*, 1995, 30, 372-378. – 18. *Hammel, P., Couvelard, A., O Toole, D. és mtsai*: Regression of liver fibrosis after biliary drainage in patients with chronic pancreatitis and stenosis of the common bile duct. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 344, 418-423. – 19. *Hassan, M. M., Frome, A., Patt, Y. Z. El-Serag, H. B.*: Rising prevalence of hepatitis C virus infection among patients recently diagnosed with hepatocellular carcinoma in the United States. *J. Clin. Gastroenterol.*, 2002, 35, 266-269. – 20. *Hoofnagle, J. H., Mullen, K. D., Jones, D. B. és mtsai*: Treatment of non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon: a preliminary report. *N. Engl. J. Med.*, 1986, 315, 1575-1578. – 21. *Högemann, B., Edelq, G., Schwarz, K. és mtsai*: Expression of biglycan, decorin and proteoglycan-100/CSF-1 in normal and fibrotic human liver. *Pathol. Res. Pract.*, 1997, 193, 747-751. – 22. *Imbert-Bismut, F., Ratziu, V., Pieroni, L. és mtsai*: Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet*, 2001, 357, 1069-1075. – 23. *Ishak, K. G., Baptista, A., Bianchi, L. és mtsai*: Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J. Hepatol.*, 1995, 22, 696-699. – 24. *Ishak, K. G.*: Pathologic features of chronic hepatitis. A review and update. *Am. J. Clin. Pathol.*, 2000, 113, 40-55. – 25. *Jármay, K., Karácsony, G., Ozsvár, Zs. és mtsai*: Assessment of histological features in chronic hepatitis C. *Hepato-Gastroenterol.*, 2002, 49, 239-243. – 26. *Jármay, K., Karácsony, G., Ozsvár, Zs. és mtsai*: Histological evaluation of the response to interferon alfa treatment in chronic hepatitis C. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1998, 33 (Suppl. 228), 56-62. – 27. *Khan, M. H., Farrel, G. C., Byth, K. és mtsai*: Which Patients With Hepatitis C Develop Liver Complications? *Hepatology*, 2000, 31, 513-520. – 28. *Kiss A., Lotz G., Kaposi Novák P., Schaff Zs.*: Hepatovírusok és hepatocarcinogenesis. *Orv. Hetil.*, 2002, 143, 83-86. – 29. *Knodell, R. G., Ishak, K. G., Black, W. C. és mtsai*: Formulation and application of

a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*, 1981, 1, 431-435. – 30. *Lauer, G.M. and Walker, B.D.*: Hepatitis C Virus Infection. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345, 41-52. – 31. *Lewindon, P. J., Pereira, T. N., Hoskins, A. C. és mtsai*: The Role of Hepatic Stellate Cells and Transforming Growth Factor- β_1 in Cystic Fibrosis Liver Disease. *Am. J. Pathol.*, 2002, 160, 1705-1715. – 32. *Lotz, G., Szalay, F., Firneisz, G. és mtsai*: Localization of Hepatitis C Virus RNA on Human Erythrocytes by RT in situ PCR Technique. *Scand. J. Gastroenterol.*, 2002, 5, 578-584. – 33. *Nagayama, K., Kurosaki, M., Enomoto, N. és mtsai*: Characteristics of Hepatitis C Viral Genome Associated with Disease Progression. *Hepatology*, 2000, 31, 745-750. – 34. *Nishiguchi S., Tanaka, M., Shiomi, S. és mtsai*: Changes in hypervariable region 1 in patients with chronic hepatitis C of genotype 1b with biochemical response to interferon. *Hepatol. Res.*, 2002, 4, 237-241. – 35. *Pár, A., Telegdy, L., Dalmi, L.*: Therapy for chronic hepatitis C. *J. Physiol.*, 2001, 95, 399-405. – 36. *Pár A.*: Hepatitis C vírus infekció- 12 év után. Haladás a krónikus C hepatitis terápiájában. *Orv. Hetil.*, 2002, 48, 2667-2674. – 37. *Peignoux, M. M., Boyer, N., Hatem D. C.*: Prospective study on anti-hepatitis C virus-positive patients persistently normal serum alanine transaminase with or without detectable serum hepatitis C Virus RNA. *Hepatology*, 2001, 34, 1000-1005. – 38. *Pinzani, M., Romanelli, R. G., Magli, S.*: Progression of fibrosis in chronic liver diseases: time totally the score. *J. Hepatol.*, 2001, 34, 764-767. – 39. *Poynard, T., Ratziu, V., Charlotte, F. és mtsai*: Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *J. Hepatol.*, 2001, 34, 730-739. – 40. *Poynard, T., Ratziu, V., Bedossa, P.*: Appropriateness of liver biopsy. *Can. J. Gastroenterol.*, 2000, 14, 543-548. – 41. *Ramallo, F., Costa, A., Pires, A. és mtsai*: Correlation of Genotypes and Route of Transmission with Histologic Activity and Disease Stage in Chronic Hepatitis C. *Dig. Dis. Sci.*, 2001, 45, 182-186. – 42. *Raynard, B., Balian, A., Fallik, D. és mtsai*: Risk factors of fibrosis in alcohol-induced liver disease. *Hepatology*, 2002, 35, 635-638. – 43. *Rockey, D. C.*: Hepatic Fibrogenesis and Hepatitis C. *Seminars in Gastrointestinal Disease*, 2000, 11, 69-83. – 44. *Rozario, R., Ramakrishna, B.*: Histopathological study of chronic hepatitis B and C: a comparison of two scoring systems. *J. Hepatol.*, 2003, 38, 223-229. – 45. *Saadeh, S., Cammell, G., Carey, W. D. és mtsai*: The Role of Liver Biopsy in Chronic Hepatitis C. *Hepatology*, 2001, 33, 196-200. – 46. *Schaff Zs., Lotz G., Jármay K.*: A vírushepatitis patológiája és pathogenezise. *Orv. Hetil.*, 1997, 138, 1459-1462. – 47. *Schaff Zs.*: A krónikus hepatitis klinikopatológiai megítélése. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, közlés alatt. – 48. *Scheuer, P.*: Assessment of liver biopsies in chronic hepatitis: how is it best done? *J. Hepatol.*, 2003, 38, 240-242. – 49. *Shimotohno, K.*: Hepatitis C virus and its pathogenesis. *Semin.Cancer Biology*, 2000, 10, 233-240. – 50. *Shindo M., Hamada, K., Oda, Y. és mtsai*: Long-term follow-up study of sustained biochemical responders with interferon therapy. *Hepatology*, 2001, 33, 1299-1302. – 51. *Shiratori Y., Imazeki, F., Moriyama, M. és mtsai*: Is Hepatic Fibrosis Reversible with Therapy in Hepatitis C? *Ann. Intern. Med.*, 2000, 132, 517-524. – 52. *Sipos J.*: B és C vírushepatitis histopathogenesis. *Infektológia és klinikai mikrobiológia*, 1996, 3, 75-83. – 53. *Schmitt-Gräff, A., Krüger, S., Bochar, F. és mtsai*: Modulation of alpha smooth muscle actin and desmin expression in perisinusoidal cells of normal and diseased human livers. *Am. J. Pathol.*, 1991, 138, 1233-1242. – 54. *Sobesky, R., Mathurin, P., Charlotte, F. és mtsai*: Modelling the impact of interferon alfa treatment on liver fibrosis progression in chronic hepatitis C: a dynamic view. *Gastroenterology*, 1999, 116, 378-386. – 55. *Suriawinata, A., Ye, M. Q., Emre, S. és mtsai*: Hepatocellular Carcinoma and Non-Hodgkin Lymphoma in a Patient with Chronic Hepatitis C and Cirrhosis. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2000, 124, 1532-1534. – 56. *Wanless, I. R., Nakashima, E., Sherman, M.*: Regression of Human Cirrhosis. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2000, 124, 1599-1607. – 57. *Werling, K., Szentirmay, Z., Szepesi, Á. és mtsai*: Hepatocyte proliferation and cell cycle phase fractions in chronic viral hepatitis C by image analysis method. *Eur. J. Gastroenterol., Hepatol.*, 2001, 13, 1-5. – 58. *Zindy, F., Lamas, E., Chenivresse, X. és mtsai*: Cyclin A is required in S phase in normal epithelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Com.*, 1992, 182, 1144-1154.

(Jármay Katalin dr., Szeged, Pf. 469. 6720)

A hőszokkfehérjék, mint az immunválasz dajkái. Életünk és a szükséges stressz

Prohászka Zoltán dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, III. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest
(igazgató: Karádi István dr.)

A szerző áttekinti a hőszokkfehérjék komplex szerepét az immunválasz kialakulása során, különös tekintettel a hőszokkfehérjék sejtszintű hatásaira a természetes immunitás felismerési folyamatai során. Összefoglalja a hőszokkfehérjék egyre ismertebbé váló patogenetikai szerepét két multifaktoriális betegség, a gyulladásos bélbetegség és az atherosclerosis vonatkozásában. Bemutatja új elméletét az említett betegségekre vonatkozóan, mely a genetikai fogékony-ságot jelentő polimorfizmusok összességével, mint genetikusan kódolt „immundefektussal való terheltség-gel” számol. Az elmélet szerint az egyes érintett betegekben az immunrendszer hibás működését okozó polimorfizmusok összessége határozza meg, hogy bizonyos környezeti tényezők fennállása esetén az egyén fogékony-e az adott betegségre, vagy sem.

Kulcsszavak: hőszokkfehérje, immunológia, gyulladásos bélbetegség, atherosclerosis

Heat shock proteins as chaperones of the immune response. The optimum stress of life. The author reviews the complex role of heat-shock proteins during the immune reaction, especially the cellular effects of heat-shock proteins during recognition processes by innate immunity. The pathogenetic role of heat-shock proteins in two multifactorial diseases, inflammatory bowel disease and atherosclerosis, is summarized. A new hypothesis is presented dealing with the „immunodeficiency burden” as the aggregate effect of the genetic polymorphisms resulting in disease susceptibility. According to this mechanism the aggregate effect of polymorphisms resulting in failure of protective immunity determines the susceptibility for the disease in the given subject, when a specific environmental factor is present.

Key words: heat shock proteins, immunology, inflammatory bowel disease, atherosclerosis

A stresszválasz evolúciós szempontból a sejt ősi, általánosan előforduló, alapvető túlélési reakciója. Ez a sejtműködés véd a környezeti stressz károsító hatásaitól, többek között az intracelluláris fehérjék kitékeredésével (denaturációjával) szemben. A védőmechanizmusok egyik molekuláris bástyáját egy erre szakosodott fehérjecsald, az ún. *molekuláris chaperonok* képezik. A molekuláris chaperonok kis koncentrációban ugyan, de olyan sejtekben is expresszálódnak, melyeket nem ér stresszhatás, és fontos szerepet töltenek be a sejtciklusban, a differenciációban és a növekedésben. Részt vesznek továbbá az anyagcsere-folyamatokban, a programozott sejt-halálban a fehérjék összeszerelése és transzportja révén, illetve befolyásolják az enzimek és a receptorok aktivációját. A molekuláris chaperonokat gyakran a *hőszokkfehérje* (Hsp) vagy stresszfehérje névvel illetik, mivel a környezet hőmérsékletváltozásainak (hőszokk) hatására indukálódhatnak. A környezeti

Rövidítések: PAMP = patogénhez kötött molekuláris mintázat (pathogen associated molecular pattern); CpG = Citozin-granin bakteriális DNS motívum; PRR = mintázatfelismerő receptor (pattern recognition receptor); TLR = Toll-receptor; NF-κB = Nuclear factor-kappaB; LPS = lipopoliszacharid; MHC = fő hisztokompatibilitási komplex; IL-1R = interleukin-1-receptor; IBD = gyulladásos bélbetegség; CD = Crohn-betegség; UC = colitis ulcerosa

stressz modellezésére legszélesebb körben használt nem letális hőszokk speciális változásokat indít el a sejt működésében és a génexpresszióban, melyet a sejt *stresszválaszának* nevezünk. Az emlősök sejtjeiben a nem letális hőszokk a génexpresszió és az expresszálódó fehérjék aktivitásának változását idézi elő. Ez az átmenetileg fokozott hőszokkfehérje-expresszióval járó válasz jellegzetesen javítja a termotoleranciát (azaz a sejt azon képességét, melynek birtokában a következő, a korábbinál súlyosabb hőszokkot túléli). A sejt stresszválaszát egyéb tényezők (többek között toxinok, mint például az arzén, bakteriális lipopoliszacharidok, stb. *1. táblázat*) is kiváltják, az egyik stressztényező által keltett válasz pedig gyakran kereszttoleranciát eredményez a másik tényezővel szemben. Az egyre súlyosabb mértékű stressz apoptotikus folyamatokat indít el, extrém esetekben sejt necrosishoz vezet.

Nagymértékben konzervált jellegűknél és indukálhatóságuknál fogva a hőszokkfehérjék ideális hívívői a sejt stresszválaszának. Szinte az összes eddig vizsgált patogén mikroorganizmus rendelkezik hőhatásra indukálódó stresszfehérje génekkel, és a fertőzés, hő (illetve egyéb tényezők) stresszhatásaira fokozott hőszokkfehérje-expresszióval válaszol. A magasabbrendű szervezetek egyfelől veleszületett

1. táblázat: A hősoikkfehérjék fokozott expressziójához vezető állapotok*

Élettani hatás	Kóros hatás	Környezeti hatás
Sejtsztódási ciklus	Vírusfertőzés	Hőmérsékletváltozás (hő- és hidegsokk)
Növekedési faktorok	Bakteriális fertőzés	Nehézfémek
Sejtdifferenciálódás	Parazitaferőzés	Alkohol
Szöveti fejlődés	Láz	Antibiotikumok
Hormonális stimuláció	Gyulladás	Sugárzás
	Ischaemia	
	Hypertrophia	
	Oxidatív károsodás	
	Malignitás	
	Autoimmunitás	
	Toxinok, lipopoliszacharid	

* Kiang és mtsa alapján, módosítva (12)

módon, a természetes immunitás révén képesek a stressz-szignálokra válaszolni. Másrészt pedig alapvetően ugyanazok a molekulák jelzik a gazdaszervezet stresszválaszát, így sejtnecrosis során például a megváltozott sajátot jelölhetik „veszélyesnek” (16). A hősoikkfehérjék természetes szerepe azonban veszélyeket rejthet magában az adaptív immunitás új kihívásai során. A specifikus receptorok (úgy mint antitestek és T-sejt-receptorok) megjelenésével egy időben a felülexpresszált és konzervatív stresszfehérjék az autoimmunitás első számú célpontjaivá válhatnak az infekció kapcsán kialakult molekuláris mimikri révén. Az összes emlős sejtből megtalálható, nagymértékben konzervált hősoikkfehérjéknek tehát speciális védelemre van szükségük az „adaptív világban”. Valóban születtek olyan tanulmányok, melyek arra utalnak, hogy jelentős szerepet tölt be ennek a védelemnek a károsodása a fertőzések hatására kialakult autoimmun betegségekben. Ebben a referátumban a természetes immunitás hősoikkfehérje-felismerő mechanizmusainak összefoglalása a célunk, hogy átfogó képet nyújthassunk a hősoikkfehérjék kórfolyamatokban betöltött összetett szerepéről. Egyre több irodalmi adat támasztja alá a hősoikkfehérjék patogenetikai szerepét néhány multifaktoriális betegségben, mint például gyulladásos bélbetegségben és atherosclerosisban. A hősoikkfehérjékkel kapcsolatos immunpatológiai mechanizmusokról alkotott általános elképzelést ezen betegségek kapcsán fogjuk összegezni.

A hősoikkfehérjék dajka szerepe az adaptív immunválasz kialakulásában

A természetes immunitás felismerő mechanizmusai

Bár számos sejtfeleség képes antigének (úgy mint vírusfertőzést vagy malformációt követően keletkező antigének) feldolgozására és/vagy prezentálására, az antigén „nem sajátként” vagy „idegenként” való felismerése nem elegendő inger az adaptív immunválasz elindításához (9). Az antigénprezentáló sejtek egyre növekvő számú molekulacsá-

lád révén közvetített, a T-sejtek felé történő kostimulációs hatása dönti el, hogy beindul-e a T-sejt-aktiváció és az adaptív immunválasz. Az antigénprezentáló sejtek és a T-sejtek közötti sejtkapcsolatoktól függő jeleken túl az is alapvetően befolyásolja a beindult adaptív immunfolyamatok különböző típusainak szabályozását, hogy a T-sejt-aktiváció során milyen közegben történjen az antigénfelismerés. Egy „veszélyes” milióban ugyanis, mikor a nem saját antigének bizonyos konzervált molekulákkal együtt, a betolakodó kórokozókhoz kapcsolatosan kerülnek bemutatásra (pathogen associated molecular pattern, PAMP), igen erős gyulladásos reakció veszi kezdetét, mely a kórokozó hatékony eliminálását teszi lehetővé. Egy adott antigénnel szembeni válaszreakció elindítása vagy elmaradása felől a természetes immunitás felismerő receptorai döntenek, mikor PAMP molekulákkal, mint például lipopoliszachariddal (LPS), vagy bakteriális CpG DNS-sel találkoznak (10). Ma számos ilyen receptort ismerünk, mintázatfelismerő receptoroknak nevezzük őket (pattern recognition receptors (PRR)), például komplementreceptorok, szénhidrát- és DNS-mintázatot felismerő receptorok, valamint intracitoplazmatikus molekulák tartoznak ide (18). A legutóbb klónozott mintázatfelismerő receptorok közül számos receptor tartozik a Toll-receptorok (TLR) egyre bővülő családjába (2. táblázat). A mintázatfelismerő receptorok szerepe elsősorban az opsonizáció, a komplement- és az alvadási kaskád aktivációja, a fagocitózis, a proinflammatorikus jelátvitel aktivációja, illetve az apoptózis beindítása.

Toll-szerű receptorok

A Toll-gént eredetileg Drosophilában, a légyembriókban a dorsoventralis kialakulásban szerepet játszó gének egyikeként írták le. Nem sokkal a Drosophilában talált Toll-receptorok és az emberi IL-1R azonosítását követően világossá vált, hogy működésbeli hasonlóság állhat fenn a két molekula között. A homológ citoplazmatikus TIR domén meglétéén kívül mindkét receptor képes aktiválni az NF- κ B-t, és jeleket tud továbbítani a homológ proteinkinázokon keresztül (Pelle és IRAK). A Drosophila Toll-génjének mutációja következtében kialakult funkcionális károsodás az immunválaszban betöltött fontos szerepre utal: ezek a legyek kifejezetten fogékonyak voltak gombás fertőzésekre, de Gram-negatív baktérium fertőzésre a szokásos módon reagáltak.

Emberben és egérben eddig tíz Toll-szerű receptort azonosítottak (2. táblázat). Ezeknek a receptoroknak eltérő a ligandspecifitása, az expressziós mintázata, és alighanem

2. táblázat: Az emlős Toll receptorok legtöbbet vizsgált tagjainak ligandjai

Név	Receptorforma	Endogén ligandok	Mikrobiális ligandok	Expresszió
TLR2	Heterodimer (TLR2/1) (TLR2/TLR6)	HSP60, HSP70?	PGN, bLP, LAM, Zimozán, F-fehérje (RSV), LPS (eubaktériumok, <i>P. gingivalis</i>)	Monocyta/dendriticus sejt
TLR4	Homodimer (TLR4/TLR4)	HSP60, HSP70?, surfactant tüdő, fibronektin, fibrinogén	LPS (Gram-negatív baktériumok), lipoteikolsav	Monocyta/dendriticus sejt
TLR3	?		dsRNS	Monocyta/dendriticus sejt
TLR5	?		Flagellin	Monocyta/dendriticus sejt
TLR9	?		CpG DNS	B-sejt

TLR = Toll receptor; LAM = lipoarabino-mannán; PGN = peptidoglikán; bLP = bakteriális lipoprotein

különböző célgénekre képesek hatni. Az emlősök Toll receptorainak eddig még nem tulajdonítottak szerepet fejlődési folyamatokban. Számos Toll receptor vesz részt a különféle patogénasszociált molekuláris mintázatok, mint pl. az LPS felismerésében.

A Toll-szerű receptorok ligandjaik felismerésekor különböző, a gazdaszervezet védelmét szolgáló gén expresszióját indítják el. Ide tartoznak a gyulladásos citokinek és kemokinek, antimikrobiális peptidek, kostimulációs molekulák, MHC-molekulák és egyéb effektorok, melyek a gazdasejt védelmét szolgálják a betolakodó patogénekkal szemben. A Toll receptorok egy konzervatív jelátvivő rendszer, többek között egy citoszolikus TIR domén aktivációja révén valósítják ezt meg, mely figyelemre méltó hasonlóságot mutat azzal az útvonallal, melyet az IL-1R aktivál.

Hogyan ismeri fel a természetes immunitás a hőszokkfehérjéket?

Mind a kórokozó, mind a gazdaszervezet részéről a fertőzés stresszel járó folyamat, ami mind a kórokozókban, mind a gazdaszervezetben a molekuláris chaperonok termelését növeli. Feltehetően a hőszokkfehérje-molekulák töltik be azt a szerepet, hogy tájékoztassák az immunrendszert a szövetkárosodásról, vagy a sejteket ért stresszhatásról. A kórokozók felől érkező, és hatékony kórokozó elleni immunválaszt eredményező jeleket már régebb óta ismerjük (33). Az az elmélet azonban viszonylag új gondolatot tartalmaz, miszerint az emlősök sejtjei stresszhelyzetben a többi (immun- vagy nem immun-) sejt felé közvetítik a stresszt (25, 28). A „veszély teória” Janeway kibővített „saját, nem saját” elméletének egy alternatív magyarázata, mely megállapítja, hogy a fertőzést előidéző nem sajátán kívül a sérült, fertőzött, stressznek kitett, vagy transzformált saját sejtekből felszabaduló endogén anyagok is aktiválhatják a hivatásos antigénprezentáló sejteket. A hőszokkfehérjék és a „klasszikus” patogénasszociált molekuláris mintázat ugyanazon receptorcsaládok (lásd lent) révén történő együttes felismerése amellől szól, hogy egy adott gazdaszervezetben a saját hőszokkfehérjék valójában a stressz és a veszély jeleként értelmezhetőek (31).

A gerincesekben az adaptív immunitás megjelenésével azonban néhány probléma merül fel. A specifikus immunitás új, adaptív közegeben a stressz konzervált és általános hírvivői célponttá válhatnak, így a nem veszélyes, módosított saját esetleges felismerése hatékony memóriával együtt autoimmunitás létrejöttéhez és allograftkilökődéshez vezethet. A következő fejezetekben néhány elméletet és eredményt szeretnénk összefoglalni azzal kapcsolatban, hogy az immunrendszer specifikusan felismeri a hőszokkfehérjéket, de egyben igyekszik megvédeni a konzervált, saját molekulákat.

Hőszokkfehérje-felismerő struktúrák: felszíni és szolúbilis receptorok

Az elmúlt években számtalan bizonyíték gyűlt össze arról, hogy a természetes immunsejtek és egyéb sejtek felismerik a hőszokkfehérjéket, és a hőszokkfehérjék receptor közvetítésével célsejteket aktiválnak. Mindent összevetve csak részben ismerjük a macrophagokon és dendriticus sejteken található Hsp60, Hsp70, Hsp90 és gp96 kötést felelős felszíni komplexek összetételét. Úgy tűnik, hogy az ismeretlen Hsp60-at kötő receptor eltér a többi hőszokkfehérje receptoraitól. A Hsp70-nek valószínűleg legalább két különböző receptora létezik, egy magas és egy alacsony affinitású (ami feltehetőleg a CD91 molekula). Úgy látszik, a Hsp60 kivételével, a többi hőszokkfehérje általános receptora a CD91, mely a hőszokkfehérjék megkötéséért felelős, de ma még nem ismert a TLR útvonal ezt követő aktivációjának pontos mechanizmusa. A hőszokkfehérjék jelátvitelében a Toll (TLR2, TLR4 és CD14) receptor komplex és az ahhoz kapcsolódó segédfehérjék (MD2 és MyD88) vesznek részt.

Léteznek továbbá olyan szolúbilis molekulák, melyek hőszokkfehérjék felismerésére képesek. Munkacsoportunk elsőként tanulmányozta és mutatta ki a hőszokkfehérjék komplementaktiváló képességét. Hsp70 esetében a klasszikus útvonal jelentős aktivációját figyeltük meg (24). Az aktiváció első lépése során az első komplementkomponens, a C1q a Hsp70 fehérje N-terminális doménjéhez kötődik (Kocsis J., Prohászka Z., nem közölt megfigyelés). A Hsp60 esetében szintén a klasszikus útvonal aktivációját figyeltük meg (22), bár ebben az esetben az aktiváció

fő szabályozói a specifikus Hsp60-ellenes antitestek (lásd lent). Összefoglalva tehát, a hőszokkfehérjék több ponton is kölcsönhatásba lépnek a természetes immunitással, szolúbilis és felszínhez kötött molekulák ismerik fel őket, amit ezen ősi rendszer humorális és sejttes résztvevőinek aktivációja követ.

Toll, CD91, Hsp, LPS, és az adaptív immunitás szabályozása

A dendriticus sejtek a természetes és az adaptív immunitás határmezsgyéjén helyezkednek el. Az adaptív immunrendszer hatékony aktiválása csak a dendriticus sejtek serkentése révén mehet végbe a konzervált molekuláris mintázattal rendelkező kórokozók által. Az ezt követő folyamatot a dendriticus sejtek éréseinek nevezzük. Ez egy összetett folyamat, amit a kostimulátoros aktivitás serkentése, proinflammatorikus citokinek szekréciója, antigénfeldolgozás és -bemutató, illetve a nyirokcsomóba való migráció jellemez.

A dendriticus sejtek kitüntetett szerepet az adaptív immunválasz elindításában játszanak, így a felismerés millióje alapvető jelentőségű ebben a folyamatban. A stimulus jellegétől, mégpedig a felismert struktúrák összetételétől függ, milyen típusú immunválasz indul el.

Ami a természetes immunológiai felismerést illeti, meg kell jegyezni, hogy mind a Hsp70, mind a Hsp60 jelentős mennyiségben megtalálható az egészséges személyek kerin-gésében (15, 19). Ma még nem ismert a plazmában megtalálható szolúbilis hőszokkfehérjék forrása. Egyik sejt-típus esetében sem találtak szabályozott hőszokkfehérje-szekréció-ra utaló jeleket. Egyik lehetséges magyarázat, hogy bizonyos molekulák excitózisa során a tekeredésüket szabályozó dajkafehérjék is távoznak passzív módon a sejt-ből. Szintén passzív hőszokkfehérje-felszabadulás történhet, amikor necrosis (és kisebb mértékben apoptózis) során elpusztult sejtekből intracelluláris molekulák szabadulnak fel. A Hsp60 passzív felszabadulása ellen szól az a tény, hogy a szolúbilis Hsp60-szint szoros összefüggést mutat a TNF α -szinttel, és növekedésben kapcsolatban áll a szociális izolációval és szorongással. Egy alternatív magyarázat szerint a szolúbilis hőszokkfehérjék jelenléte a keringésben arra utal, hogy a hőszokkfehérjék intercelluláris stressz jelző molekulákként működnek (25). Nemrégiben vetődött fel ez a hipotézis, de mindeztáig hiányoznak a kísérletes bizonyítékok. A szerzők feltételezése szerint az ősi stresszjelző molekulák, a hőszokkfehérjék a magasabb rendű szervezetekben visszanyerik eredeti funkciójukat, és szövetről szövetre (vagy szervről szervre) továbbítják a stressz „hírét”. Azt is feltételezték (2), hogy az antigénprezentáló sejtek számára a CD91 az α 2-M és egyéb plazmaligandok révén mintavételi lehetőséget nyújt az extracelluláris, illetve a hőszokkfehérjék, különös-képpen a gp96 család révén a szövetek intracelluláris millió-jéből. Ha a hőszokkfehérjék sejt-sejt közötti jeltovábbító szerepét kiterjesztjük, és feltételezzük, hogy az aktivált anti-génprezentáló sejtek aktív módon hőszokkfehérjéket szecernálnak, azt is feltételezhetjük, hogy az antigén prezentáló sejt a másik antigénprezentáló vagy egy arra fogékony más sejtnek hőszokkfehérjék segítségével ad jeleket az általa „látott” antigénképről. Figyelembe véve a folyamatos, kismértékű endotoxaemiát (melynek eredete a bélflóra), és a lipopoliszacharidok által kismértékben stimulált antigénprezentáló sejteket, ez az elmélet magyarázatul szolgálhat az egészséges személyekben a szolúbilis hőszokkfehérjék jelenlétére. A

szolúbilis hőszokkfehérjék nagyon kis koncentrációjú lipopoliszachariddal együtt (talán komplexképződés révén?) a természetes immunitás sejtjeinek felszínéhez kötődve folyamatos serkentő impulzusokat közvetítenek, ami magyarázatul szolgálhat *Triantafilou és munkatársainak* nem várt megfigyelésére, miszerint a Hsp70 és a Hsp90 molekulák beolvadnak a lipopoliszacharidkötő-receptorkomplexbé (28). Mindezek alapján lehetséges, hogy a keringésben folyamatosan jelen lévő hőszokkfehérjék jelentik azt a stressz-szignált az antigénprezentáló sejteknek, mely hatására azok aktívak, reakcióképesek, „fittek” lesznek.

A hőszokkfehérjék immunológiai védelme

Ahogy már korábban is említettük, a baktériumoktól kezdve az emberig a hőszokkfehérjék strukturálisan igen konzervált molekulák, ami nemcsak molekuláris szerkezetükre, biokémiai sajátosságaikra, de immunológiai (epitóp) felépítésükre is igaz. Nem meglepő tehát, hogy különböző autoimmun folyamatokra jellemző számos autoantigén (11) a hőszokkfehérjékkel közös epitópokkal rendelkezik. Valójában ezek az eredmények alátámasztják azt a régóta ismert megfigyelést, miszerint a fertőzések autoimmun folyamatokat indíthatnak el. Sokkal meglepőbb azonban az a tény, hogy az autoimmun betegségek ritkák, és csak néhány konzervált természetű autoantigénnel szemben jön létre jól definiálható autoimmun reakció. Továbbá azon elmélet alapján, miszerint a sajátjal szembeni tolerancia forrása a klonális deléció, elképzelhető, hogy minél inkább hasonlít egy molekula a sajátja, annál kevésbé immunogén. Éppen ezért meglepő, hogy a legkülönfélébb fertőzések során felismert fő antigének között több olyat is találunk, melyek konzervált fehérjecsaldokba tartoznak, mint például a hőszokkfehérjék, és a gazdaszervezet molekuláival nagymértékben megegyező szekvenciákat tartalmaznak.

A fent említett ellentmondásokkal kapcsolatos érdekes hipotézist *Cohen és munkatársai* mutatták be, melyet az „immunológiai homunculus elméletének” neveztek el (5). Az elképzelés szerint néhány, vagy talán az összes fő autoantigén tulajdonképpen domináns, mert mindegyik kódolva van az immunrendszer szervezeti felépítésében. Mindegyik domináns saját antigénre egy-egy egymással kölcsönhatásban álló T- és B-sejt-populáció jut, melyet az antigénnek megfelelő receptorral rendelkező (antigénspecifikus) sejtek, és az antigénspecifikus receptoroknak megfelelő receptorral rendelkező (antiidiotíp) sejtek alkotnak. Ezek között a lymphocyták között vannak serkentők és gátlók. A hálózaton belül a különböző, egymással kölcsönhatásban lévő lymphocyták között a kölcsönös interakciónak köszönhetően néhány lymphocytá még anélkül is aktiválódik, hogy a specifikus antigénnel immunogén formában kapcsolatot teremtetett volna. Az egymással összekapcsolt lymphocyták egy mintázata által meghatározott autonóm aktivitási állapot alkotja egy adott saját antigén funkcionális leképezését, mely köré a hálózat szerveződik. Más szavakkal, a saját antigén képe lymphocyták egy csoportjában van kódolva.

Az immunológiai homunculus bemutatásának idején (5) még nem volt ismert, hogy a természetes immunitás sejtjei, sőt a B-sejtek is több, abundáns és működő recep-

torral, a mintázatfelismerő receptorokkal (úm. Toll receptorokkal) rendelkeznek a konzervált antigének, mint például a hőszokkfehérjék felismerésére. A konzervatív molekulák mintázatfelismerő receptorokkal történő felismerése nagy valószínűséggel szintén egy lényeges mozzanat abból a szempontból, miért ezek a molekulák váltak immundominánsokká a fertőzés során. Cohen specifikus és antiidiotíp receptorokról, mint az immundominancia mozgórugóiról alkotott eredeti elképzelését kiválóan alátámasztja az, hogy ugyanazon antigének hatékony és tág specificitású receptorának egy harmadik típusát írták le.

Bár közben többen vitatták az ötletét, és elmélete messze nem talált teljeskörű elfogadásra az immunológusok közösségében, néhány nemrégiben napvilágra került eredmény alátámasztja a szabályozó természetes autoimmunítás létezését. Említésre méltó az a tény, hogy a homunculus egyre gyakrabban hibázik, vagyis az autoimmun és az allergiás betegségek prevalenciája és incidenciája növekszik a „nyugati országokban”, ezzel egyidőben az oltások következtében egyes gyakori fertőző betegségek szinte teljes mértékű eradikációja, a „civilizált életmód”, és az antibiotikumok szinte kontrollálatlan használata jellemző.

A következő két részben példákon keresztül szeretnénk bemutatni a Hsp60-nal szembeni immunitás lehetséges szabályozó szerepét a gyulladásos bélbetegség és az atherosclerosis kórfolyamataival kapcsolatos jelenlegi elképzelések ismertetésével.

A gyulladásos bélbetegség eredetének és kórlelettanának néhány jellemzője

A gyulladásos bélbetegség (IBD), azaz a Crohn-betegség (CD) és a colitis ulcerosa (UC) az emésztőrendszer különböző szakaszait érintő krónikus gyulladásos és nyálkahártya-károsodással jellemezhetőek. Etiológiájuk továbbra sem tisztázott, a gyulladásos bélbetegséget multifaktoriális betegségeként tartják számon, melyet veleszületett, környezeti és immunológiai tényezők befolyásolnak (20). Az IBD fő patológiai triászát a betegségre hajlamosító gének, a patogén folyamatokat közvetítő immunrendszer és a folyamat elindításáért felelős bélflóra alkotja.

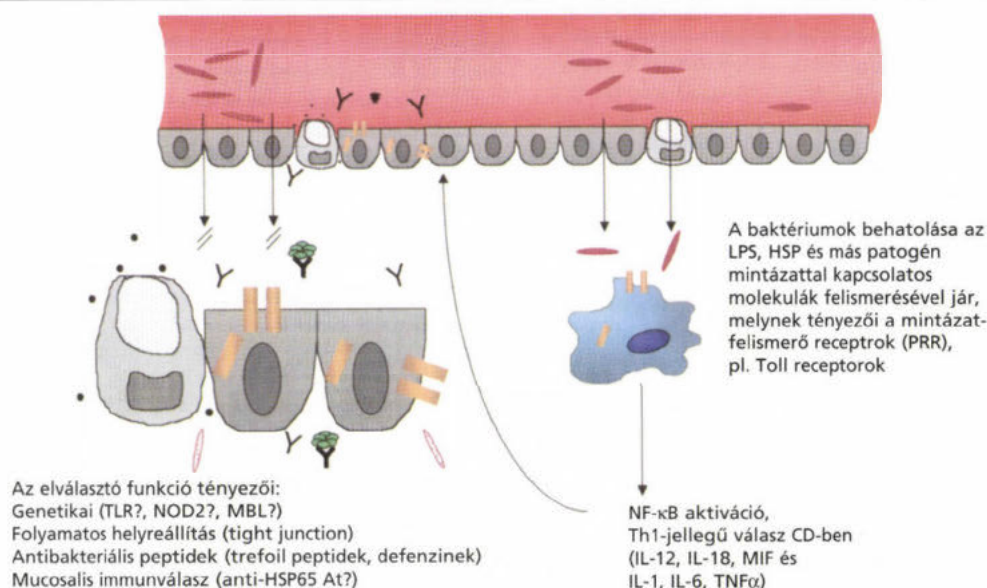
A hajlamosító gének utáni kutatás két fő módszerrel, egyes várhatóan összefüggésben levő génszakaszok vizsgálatával és genom alapú szűréssel történik. Az első megközelítés is nagyon sok információval szolgált, például megtudtuk, hogy a fő hisztokompatibilitási komplex génei között találhatóak valószínűleg azokat a géneket, melyek a gyulladásos bélbetegségre való hajlamot, és annak progresszióját befolyásolják. Ezek a vizsgálatok azonban nem minden esetben voltak reprodukálhatóak. A másik módszer értékes információkkal szolgált, melyek segítségével az 1., 3., 4., 6., 7., 12. és 16. kromoszómán IBD-re hajlamosító lokuszokat lehetett azonosítani (4, 7). A 16-os kromoszómán talált lokuszt a többszörösen érintett Crohn-betegek vérrokonainak DNS-vizsgálatával mutatták ki, viszont colitis ulcerosás betegek vérrokonaiiban ezt nem sikerült kimutatni. Bár a feltételezett, IBD1-gyel jelzett lokusz esetében a relatív kockázat

alacsony volt, az összefüggést még számos tanulmány megerősítette. A genomszintű szűrés bizonyította be, hogy az IBD számos más lokusszal is kapcsolatban áll, melyekkel mindkét fő forma egyformán kapcsolatos. Ez arra utal, hogy a CD és az UC közös genetikai, és ezáltal mechanisztikus jellegzetességekkel rendelkezik.

A 16-os kromoszóma részletes feltérképezése nemrégiben egy olyan gén azonosítását tette lehetővé, mely legalábbis részben felelős ezért a kapcsoltságért (8, 18). Ez a gén kódolja a NOD2/CARD 15 elnevezésű citoplazmatikus fehérjét, mely macrophagokban expresszálódik, és a lipopoliszacharid mintázat felismerő receptoraként szabályozza az NF- κ B-aktivációt és az apoptózist. Különböző népcsoportokban a Crohn-betegek körében, a sporadikus eseteket is ide sorolva, gyakrabban fordul elő a NOD2 variáns, mint a gyulladásos bélbetegségben nem szenvedő személyekben. Úgy tűnik, hogy a NOD2 variáns paradox módon LPS hatására csökkent NF- κ B-aktivációt eredményez a macrophagokban. A NOD2 variáns szempontjából homozigóta személyek Crohn-betegségre való fogékonysága 20-szoros vagy még ennél is nagyobb lehet (14). Ezen megfigyelések alapján a NOD2 bizonyos lumenális bélbaktériumokat ellenőrzés alatt tart, és ez a védő funkció sérül a NOD2 mutáns személyekben (1. ábra).

Más genetikai tényezők is szerepet játszhatnak a bélfallal fellépő gyulladás jellegének kialakításában. A TNF gén promóter szakaszának 308-as pozíciójában leírt polimorfizmust összefüggésbe hozták például emelkedett TNF szekrécióval. Megfigyelésünk szerint a mutáns A allél szignifikánsan ritkább az IBD-s betegek között (Bene L., Vataj A., Füst Gy., Prohászka Z., nem közölt megfigyelések), mely eredmények alapján valószínű, hogy a behatoló kórokozók szemből kialakuló gyulladás során kevesebb TNF α keletkezik, ami gyengült védekezési választ okozhat, és a kórokozó perzisztálásához vezethet. A Hsp65 elleni antitestekkel kapcsolatos legutóbbi megfigyelésünk olyan immunpatológiai folyamatokra világított rá, melyek az arra hajlamos egyénekben a gyulladásos bélbetegség kialakulását segítik elő. A Hsp60 család fehérjéivel szembeni humorális immunválasz elemzését végeztük el összehasonlító módon. A megfelelő kontrollokkal együtt, Crohn-betegek és colitis ulcerosások nagy csoportjában vizsgáltuk a humán és az *M. bovis* Hsp60 elleni antitestválaszt. Meglepetésünkre, a bakteriális Hsp65-tel szemben csökkent antitestválaszt figyeltünk meg, míg a humán Hsp60 elleni ellenanyagszintek a gyulladásos bélbetegségben szenvedő betegekben és a kontrollokban megegyeztek (1). Nemrégiben egy független vizsgálatban megismerteltük méréseinket, és vizsgálatainkat kiterjesztettük az *E. coli* GroEL fehérje elleni antitestekre is. Ahogy korábban is tapasztaltuk, mindkét bakteriális antigénnel (HSP65 és GroEL) szembeni ellenanyagválasz csökkent IBD-s betegekben, míg a Hsp60-ellenes ellenanyagok esetében normális szinteket mértünk (Bene L., Huszti Z., Füst Gy., Prohászka Z., nem közölt eredmények). Az alacsony anti-Hsp65 és anti-GroEL koncentráció az ellenanyagok gyulladásos nyálkahártyához való kötődésének az eredménye is lehet, direkt patogenetikai szerep mellett. Ezen elképzelés ellen szól azonban az a tény, hogy colitis ulcerosás betegekben mind az aktív, mind az inaktív szakban alacsony antitestszinteket figyeltünk meg. Egy másik magyarázat lehet a csökkent termelés is, mely szintén alacsony antitestszinteket eredményezhet.

Mivel az adatok szerint a lokális baktériumellenes immunitás legalább három tagja (NOD fehérjék, TNF α -szekréció és a Hsp65-ellenes antitestek) is sérülhet, kézenfekvő az az elmélet, miszerint a lumina-



1. ábra: Immundefektussal való terheltség és a gyulladásos bélbetegség patomechanizmusa

Az emberi bélcsatorna ép nyálkahártya felszínét és záró funkcióját több tényező biztosítja. Ezek a tényezők genetikai vagy immunológiai alapon megváltozhatnak és feltételezhető, hogy több, egyesével kicsiny biológiai hatást okozó változás összesített eredménye (immundefektussal való terheltség) vezet a gyulladásos bélbetegségre való fogékonyság kialakulásához

TLR = Toll-receptor; NOD = nucleotid-binding oligomerization domain ; MBL = mannóz-kötő fehérje; HSP = hőszokkfehérje; LPS = lipopoliszacharid; PRR = mintázat felismerő receptor; NF-κB = nuclearfactor kappaB; Th1 = 1-es típusú helper T-sejt; IL = interleukin

lis baktériumok nyálkahártyába való áramlásának oka az ismert tényezőkön túl (1. ábra) a lokális immunitás sérülése. Feltételezhető továbbá, hogy a bakteriális Hsp65 hatásait semlegesítő antitestek elégtelensége módosíthatja az immunológiai felismerés helyi légkörét. A Hsp65 túlzott mértékben stimulálhatja a Toll receptorokat, melynek kapcsán a Crohn-betegekben helyi Th1-es túlsúlyú reakciók indulnak be. A proinflammatorikus citokinek keveréke más sejteket aktivál, melynek eredményeképpen súlyos, eltolódott arányokkal jellemezhető gyulladás jön létre a bélfalban. Egy tanulmány sem vizsgálta a Hsp65-tel szembeni károsodott immunválasz helyreállításának lehetőségét eddig. Mindamelllett azonban, mivel hatékonyságuk miatt egyre többen alkalmaznak probiotikumokat, olyan követéses vizsgálatokra van szükség a jövőben, melyekben probiotikumok szedésekor mérik a Hsp65-ellenes ellenanyagszinteket. Mindezeket összevéve feltételezhető, hogy sok, kicsiny biológiai hatású mutáció összesített eredménye (immundefektussal való terheltség), a helyi védekezés csökkenésén keresztül vezet a gyulladásos bélbetegségre való fogékonyság kialakulásához.

Immundefektussal való terheltség és az atherosclerosis patogenezeise

Az atherosclerosis multifaktoriális betegség. Az elmúlt évtizedekben számos, fő kockázati tényezőnek nevezett faktorról derítették ki, hogy szerepet játszik az atheroscleroticus plakk keletkezésében. Kimutat-

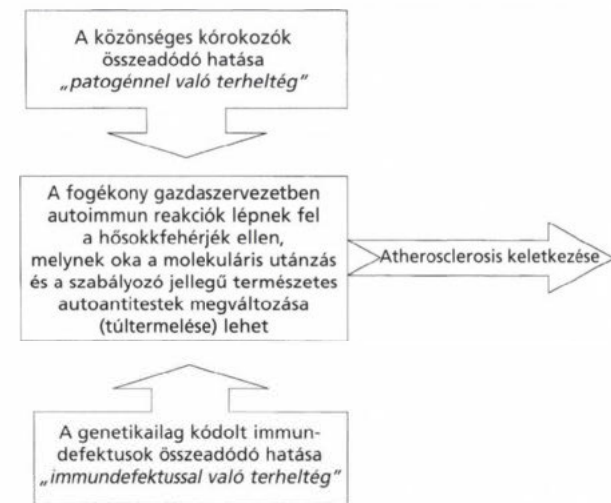
ták, hogy elsősorban az egymással párhuzamosan fennálló kockázati tényezők („rizikó státusz”) együttes hatása dönti el a betegség incidenciáját és prevalenciáját a különböző népcsoportokban. Populációs szinten a kockázat csökkentését célzó törekvések, és az akut myocardialis infarctusban vagy instabil anginában szenvedő betegek hatékony kardiológiai ellátása együttesen jelentős mértékben csökkentették az atherosclerosis talaján kialakuló érbetegségek mortalitását. Számos adat azonban arra utal, hogy a fő kockázati tényezőkön kívül más mechanizmusok is részt vesznek az atherosclerosis patogenezisében. Sok coronariascrosisban szenvedő betegnél hiányoznak például a klasszikus kockázati tényezők. Előfordul továbbá, hogy egy adott populációban a vér lipidszintjének megfelelő mértékű csökkentése, a testsúly normalizálása, a dohányzás felfüggesztése és az életmódbeli változtatások nem szüntetik meg a coronariabetegséget, hanem a populáció egy jelentős százalékában a betegség igenis coronaria eseményekbe torkollik. A fentiekén túl, az elmúlt években számos tudományos bizonyíték gyűlt össze arról, hogy az atherosclerosis kialakulásában és progressiójában immunológiai folyamatok is részt vesznek (26).

Úgy tűnik, hogy a legkorábbi laesiók az érfalban, az ún. zsíros csíkok kizárólag gyulladásos eredetűek, immunsejteket és komplement-immunglobulin depozitumokat tartalmaznak (17). Egy immunológus szemszögéből az egyik legfontosabb kérdés a helyi immunaktivációt kiváltó és fenntartó molekulák azonosítása. Jelenleg a megváltozott saját (oxLDL, glukózkonjugált végtermékek, hőszokkfehérjék és a β₂-glikoprotein-1) és az idegen struktúrák (leginkább fertőző ágensek) állnak az immunológiai triggerme-

chanizmusok kutatásának középpontjában (6). *Eps-tein és munkatársainak* jelenlegi elképzelése szerint inkább több, gyakori patogén, mint önmagában vagy együttesen egy vagy két adott kórokozó fokozza a coronariabetegség kockázatát. Eredményeik szerint (21) a coronariabetegek 96%-a három vagy több kórokozóval szemben szeropozitív.

A szerzők a „patogénnel való terheltség” kifejezéssel szemléltetik azt a tényt, miszerint az élet során elszenvedett számos fertőzés együttes hatása a koszorúér-betegség fontos és független előreljelzője. Az atherosclerosis patogenezisében a gyulladási-immunológiai tényezők szerepének tanulmányozására tett kísérleteink során megpróbáltunk komplex vizsgálatokat végezni. Súlyos coronaria betegségben szenvedő egyének egy csoportjában mértük a 60 kDa-os hőszokkfehérje elleni humorális immunválaszt, kiegészítve a szisztémás immunválasz markereinek, a kórokozókkal szembeni szeropozitivitásnak, és a legfontosabb, hogy e jellemzőket nagy valószínűséggel befolyásoló genetikai tényezők meghatározásával. A komplex kísérlettervezés lehetővé tette számunkra a patogénterheltség teória mintájára az „immundefektussal való terheltség” kifejezés bevezetését. A környezeti tényezők (mint például a patogének) figyelembevételén kívül elméletünk (2. ábra) behatóbban foglalkozik azzal a ténnyel, miszerint az adott személyben a környezeti és patológiai kockázati tényezők összes hatása egyben jelenik meg, és az egyén genetikai és immunológiai „hátszaga” alapvetően befolyásolja a veszélyes behatások nettó eredményét.

Elméletünket alátámasztó eredményeink szerint a *C. pneumoniae*-val szembeni szeropozitivitás mérsékelt összefüggést mutatott a coronariabetegség fennállásával, azon-



2. ábra: Immundefektussal való terheltség és az atherosclerosis patogenezise. Néhány krónikus, gyakori fertőző betegséggel kapcsolatban felmerült az utóbbi időben, hogy összefüggésbe hozható az atherosclerosis keletkezésével és előrehaladtával. Valószínű, hogy inkább számos, kicsiny biológiai hatással rendelkező genetikai eltérés összessége, mint egy-egy kulcsfontosságú molekula hiánya vezet a fertőzésekre való fokozott fogékonysághoz, és áttételesen az atherosclerosis keletkezéséhez

ban ez az összefüggés sokkal erősebb volt azokban, akik az mbl2 gén hibás variánsát hordozták (27). Másrészt kifejezve, a *Chlamydia*-fertőzés olyan, genetikailag fogékony személyekben eredményezheti coronariabetegség kifejlődését, akik egy bizonyos „enyhe” immundefektust hordoznak. Nem találtuk szignifikánsan emelkedettnek az mbl2-variáns allél hordozókban a C-reaktív fehérje koncentrációt, ami arra utal, hogy az MBL-hiány önmagában nem oka a krónikus, alacsony szintű gyulladásnak ebben a betegcsoportban. Az atherosclerosis keletkezésével kapcsolatban egy további, a humán TLR4-es receptort kódoló gén hibás működését is leírták az utóbbi hónapokban (13).

A szerzők beszámoltak arról, hogy a csökkent NF- κ B aktivációt okozó TLR4299 allél jelenléte csökkentette a carotis atherosclerosis kialakulásának valószínűségét. Ez arra utal, hogy a TLR4 esetében nem a kórokozók szemben megváltozó fogékonyság, hanem egy esetlegesen bekövetkező (pl. fertőzés hatására kialakuló) gyulladási reakció természete, erőssége határozza meg az atherosclerosis való összefüggést. Mindazonáltal az eredmények arra utalnak, hogy a kórokozók felismerése a természetes immunitás által fontos szerepet tölt be az atherosclerosis patogenezisében. A coronariabetegséghez vezető érlemezésedési folyamat beindításában a *C. pneumoniae* több mechanizmussal is részt vehet, melyek közül az egyik leg-többet vizsgált a konzervált *Chlamydia* Hsp60 (cHsp60) által beindított autoimmun folyamat. A cHsp60 és humán Hsp60 közötti nagyfokú hasonlóság lehetőséget ad molekuláris mimikri révén a keresztreakcióra, de más oka is lehet az autoimmun folyamatok elindulásának.

Kutatócsoportunk elsőként kezdett a bakteriális és humán Hsp60 elleni antitestek összehasonlító vizsgálatába nagy beteganyagban. Eredményeink szerint jól megfogható és jellemezhető különbség van a bakteriális és a humán Hsp60 ellen irányuló antitestek között, aminek az alapja az epitópspecifitás és egyes funkcionális tulajdonságokban (pl. komplementaktiváló képesség) rejlik (22).

További különbségként leírtuk, hogy a humán Hsp60 antitestek nem állnak összefüggésben egyes bakteriális fertőzésekkel (pl. *H. pylori*, *C. pneumoniae*, 3, 23), míg a bakteriális Hsp60-ellenes antitestek fő szabályozójának a fertőzések tűnnek. A komplementaktiváló humán Hsp60-elleni antitestek vonatkozásában azt találtuk, hogy csak ezek képesek egészséges gyermekekben jelezni a meg-növekedett családi rizikót coronariabetegség vonatkozásában (29).

A fenti eredmények értékelése alapján munkacsoportunk egy új hipotézist állított fel a humán Hsp60-nal reagáló antitestek eredetének magyarázatára. Elméletünk szerint (ami nem zárja ki annak a lehetőségét, hogy a fertőző ágensek Hsp60-homológ fehérjei keresztreakció révén beindíthatják az autoantitestek keletkezését) ezek az autoantitestek fertőzéstől függetlenül is keletkeznek. Ezen „igazi” autoantitestek forrása az immunológiai homunculus lehet. A természetes autoantitestmintázat egyes emberekre jellemző, konzervált, azonban mennyiségileg az egyes emberekben különböző lehet. Hipotézisünk szerint azok az emberek, akik magas koncentrációban termelnek anti-Hsp60 autoantitestet, fokozottan érzékenyek pl. atherosclerosis keletkezésére.

Hipotézisünk alátámasztására tanulmányozni kezdtünk olyan tényezőket, melyek az autoantitestek szintjének meghatározói lehetnek. Leírtuk, hogy az interleukin – 6 gén promóterének – 174-es pozíciójában kimutatható po-

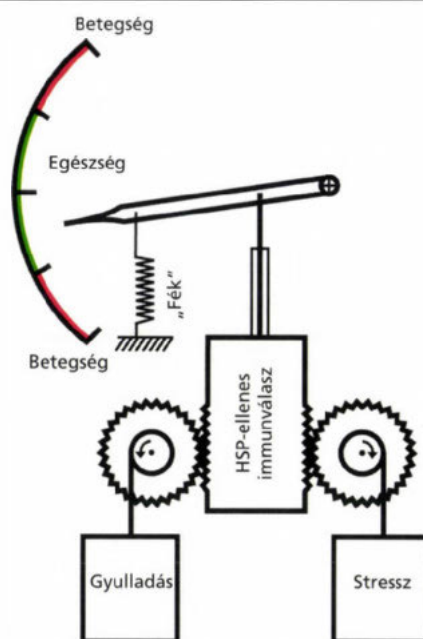
limorfizmus direkt összefüggésben áll az anti-Hsp60 antitest szintekkel, ami arra utal, hogy létezhetnek olyan genetikai tényezők, melyek a homunculus „nagyságát” befolyásolják (30).

Amennyiben elfogadjuk, hogy a természetes autoantitesthálózat részét képező anti-Hsp60 autoantitestek hozzájárulhatnak immunpatológiai folyamatok keletkezéséhez, akkor ebben a modellben sarkalatos kérdés, hogy hol expresszálódik fokozott mértékben Hsp60, azaz hol képezik az anti-Hsp60 antitestek e folyamatok elindítására. Mint azt Wick és munkatársai több tanulmányukban is kifejtették (összefoglalva l. 32), az endotheldiszfunkciót okozó stimulusok közül több is (oxidált LDL, az erek falát ért mechanikus stressz) fokozott Hsp60 expresszióhoz vezethet. Az irodalomból ismert továbbá, hogy sok emberi megbetegedésben és állapotban leírták anti-Hsp60 antitestek emelkedett szintjét. Ilyenek pl. egészséges populáció, carotis atherosclerosis, hypertonia, ISZB, graft versus host betegség, schizofrenia, asthma bronchiale, periodontitis, Behçet-kór, infertilitás, kevert kötőszöveti betegség, nem differenciált kötőszöveti betegség, cardiomyopathia. Ezek alapján kibővíthetjük a fenti modellt olyan értelemben, hogy az dönti el, milyen betegség keletkezik a Hsp60 autoantitestek részvételével, hogy a Hsp60 az immunrendszer (anti-Hsp60 autoantitestek) számára hol jelenik meg.

A jövőben komplex, minden fent említett tényezőre (genetikai, környezeti és immunológiai) kiterjedő nagy klinikai vizsgálatokat kell szervezni annak eldöntésére, hogy a fenti elmélet igaz-e. Nagyban előremozdíthatják ilyen vizsgálatok kivitelezését az új, genom alapú ismeretek és az ehhez szorosan kapcsolódó technológiák, (pl. chiptechnológia).

Következtetések

Figyelembe véve direkt és indirekt kapcsolatokat is, a genetikai sokféleség együttes hatása határozza meg egy adott személy immundefektussal való terheltségét. A gyulladáshoz vezető bélbetegség és az atherosclerosis példáján bemutatva azok a személyek betegedhetnek meg multifaktoriális betegségekben, akikben bár „elenyésző” biológiai hatású, de egymás hatását erősítő mutációk fordulnak elő. A hősokkfehérjék, mint az immunválasz dajkái és lehetséges célpontjai összetett szereppel bírnak különböző betegségek immunpatomechanizmusában. Egy átlagos fertőzés során a konzervált hősokkfehérjék immundomináns antigének, viszont (vagy éppen ezért) ezzel egyidőben védett saját antigének is. Ma még egyáltalán nem ismert a védelem szabályozása, de a fertőző betegségek feltételezhetően jelentős szerepet játszanak e folyamat fenntartásában és megszakításában. A természetes immunitás a betolakodó (vagy együtt élő?) kórokozók által biztosított, és a hősokkfehérjéktől függő (specifikus receptorokon történő felismerés és „jelátvitel”) folyamatos aktiváltsága („szükséges stressz”) különleges lehetőség arra, hogy az immunrendszer „alapjáraton” aktivált legyen. A gyakori kórokozók aránytalan eradikációja (korlátlan antibiotikuszedés, „civilizált” életmód), az immunológiai felismerés környezetének megváltoztatásával a



3. ábra: Életünk és a szükséges stressz mechanisztikus ábrázolása. A hősokkfehérjék elleni immunitás keletkezésének fő tényezői a gyulladáshoz vezető reakciók és stresszhatások. A hősokkfehérjék elsősorú célpontok egy esetlegesen beinduló autoimmun reakció során. Emiatt különleges védelem biztosít az immunrendszer a hősokkfehérjék vonatkozásában, melynek tényezői T sejt- és autoantitest hálózatok (sajátot védő autoimmunitás, „fék”). A szabályozási folyamatok felborulása esetén autoimmun betegségek keletkezhetnek. Azonban abban az esetben is, ha sajátot védő autoimmun tényezők tulajdonságai változnak meg (sajátot fenyegető, fokozott aktivitást kapnak), autoimmun mechanizmusú betegségek keletkezhetnek, pl. atherosclerosis. Az egészség fenntartásának alapvető tényezője az életünket végigkísérő fertőző ágensek jelenléte szigorúan szabályozott, kontrollált formában (pl. bélflóra, bőrfloóra, „szükséges stressz”). Ez fontos szabályozója a kiengesztelt sajátot védő és fertőzésektől védő immunválasznak

HSP = hősokkfehérje

szabályozott immunfolyamatok zavarát eredményezheti, és autoimmun, allergiás, és immunpatológiai betegségekhez vezethet (3. ábra).

Köszönetnyilvánítás: Hálával tartozom Füst György professzor úrnak folyamatos tanácsaiért és munkám vezetéséért, valamint a III. Sz. Belgyógyászati Klinika minden munkatársának a kísérletek kivitelezésében nyújtott segítségért. Köszönöm Jakab Lajos professzor úr gondolatébresztő megjegyzéseit. A mű elkészítését a Bolyai János kutatási ösztöndíj segítette.

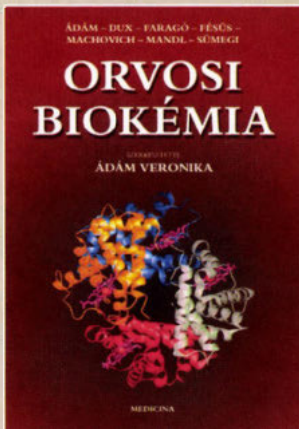
IRODALOM: 1. Bene, L., Füst, G., Huszti, Z. és mtsai: Impaired humoral immune response against mycobacterial 65 kD heat shock protein (Hsp65) in patients with inflammatory bowel disease. *Dig. Dis. Sci.*, 2002, 47, 1432-1437. – 2. Binder, R. J., Han, K. D., Srivastava, P. K.: CD91: a receptor for heat shock protein gp96. *Nat. Immunol.*, 2000, 1, 151-155. – 3. Burian, K., Kis, Z., Virok, D., és mtsai: Independent and joint effects of antibodies to human heat-shock protein 60 and Chlamydia pneumoniae infection in the development of coronary atherosclerosis. *Circulation*, 2001, 103, 1503-1508. – 4. Cho, J. H., Nicolae, D. L., Gold, L. H. és mtsai: Identification of novel susceptibility loci for inflammatory bowel disease on chromosomes 1p, 3q and 4q: evidence for epistasis between

en Ip and IBD1. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1998, 95, 7502-7507. – 5. Cohen, I. R., Young, D. B.: Autoimmunity, microbial immunity and the immunological homunculus. Immunol. Today, 1992, 12, 105-110. – 6. Hansson, G. K.: Immune mechanisms in atherosclerosis. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2001, 21, 1876-1890. – 7. Hugot, J. P., Thomas, G.: Genome-wide scanning in inflammatory bowel disease. Dig. Dis., 1998, 16, 364-369. – 8. Hugot, J. P., Chamaillard, M., Zouali, H. és mtsai: Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. Nature, 2001, 411, 599-603. – 9. Janeway, C. A. Jr.: The immune system evolved to discriminate infectious nonself from noninfectious self. Immunol. Today, 1992, 13, 11-16. – 10. Janeway, C. A. Jr.: Medzhitov, R. Innate Immune Recognition. Annu. Rev. Immunol., 2002, 20, 197-216. – 11. Jones, D. B., Coulson, A. F., Duff, G. W.: Sequence homologies between Hsp60 and autoantigens. Immunol. Today, 1993, 14, 115-118. – 12. Kiang, J. C., Tsokos, G. C.: Heat shock protein 70 kDa: Molecular biology, biochemistry and physiology. Pharmacol Ther., 1998, 80, 183-201. – 13. Kiechl, S., Lorenz, E., Reindl, M. és mtsai: Toll-like receptor 4 polymorphisms and atherogenesis. N. Engl. J. Med., 2002, 347, 185-192. – 14. Lesage, S., Zouali, H., Cezard, J. P. és mtsai (EPWG-IBD Group; EPIMAD Group; GETAID Group): Card15/MOD2 mutational analysis and genotype-phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. Am. J. Hum. Genet., 2002, 70, 845-857. – 15. Lewthwaite, J., Owen, N., Coates, A. és mtsai: Circulating human heat shock protein 60 in the plasma of british civil servants. Relationship to physiological and psychosocial stress. Circulation, 2002, 106, 196-201. – 16. Matzinger, P.: The danger model: a renewed sense of self. Science, 2002, 296, 301-305. – 17. Millonig, G., Malcom, G. T., Wick, G.: Early inflammatory-immunological lesions in juvenile atherosclerosis from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY)-study. Atherosclerosis, 2002, 160, 441-448. – 18. Ogura, Y., Bonen, D. K., Inohara, N., és mtsai: A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. Nature 2001, 411, 603-606. – 19. Pockley, A. G., Shepherd, J., Corton, J.: Detection of heat shock protein 70 (Hsp70) and anti-Hsp70 antibodies in the serum of normal individuals. Immunol. Invest., 1998, 27, 367-377. – 20. Podolsky, D. K.: Inflammatory bowel disease. N. Engl. J. Med., 2002, 347, 417-429. – 21. Prasad, A., Zhu, J., Halcox, J. P. és mtsai: Predisposition to atherosclerosis

by infections: role of endothelial dysfunction. Circulation, 2002, 106, 184-190. – 22. Prohászka, Z., Duba, J., Lakos, G. és mtsai: Antibodies against human Hsp60 and mycobacterial Hsp65 differ in their antigen specificity and complement activating ability. Internat. Immunol., 1999, 11, 1363-1370. – 23. Prohászka, Z., Duba, J., Horvath, L. és mtsai: Comparative study on antibodies to human and bacterial 60 kDa heat shock proteins in a large cohort of patients with coronary heart disease and healthy subjects. Eur. J. Clin. Invest., 2001, 31, 285-292. – 24. Prohászka, Z., Singh, M., Nagy, K. és mtsai: Heat-shock protein 70 is a potent activator of the human complement system. Cell Stress&Chaperones, 2002, 7, 17-22. – 25. Ranford, J. C., Coates, A. R. M., Henderson, B.: Chaperonins are cell-signalling proteins: the unfolding biology of molecular chaperones. Exp. Rev. Mol. Med., 2000, available at <http://www-ermm.cbcu.cam.ac.uk> – 26. Ross, R.: Atherosclerosis is an inflammatory disease. N. Engl. J. Med., 1999, 340, 115-126. – 27. Rugonfalvi-Kiss, Sz., Endrész, V., Madsey, H. O. és mtsai: Association of Chlamydia pneumoniae with coronary artery disease and its progression is dependent on the modifying effect of mannose binding lectin. Circulation, 2002, 106, 1071-1076. – 28. Triantafyllou, K., Triantafyllou, M., Dedrick, R. L.: A CD14-independent LPS receptor cluster. Nat. Immunol., 2001, 2, 338-345. – 29. Veres, A., Szamosi, T., Ablonczy, M. és mtsai: Complement activating antibodies against the human 60 kD heat shock protein as a new independent family risk factor of coronary heart disease. Eur. J. Clin. Invest., 2002, 32, 405-410. – 30. Veres, A., Prohászka, Z., Kilpinen, S. és mtsai: The promoter polymorphism of the IL-6 gene is associated with levels of antibodies to 60 kDa heat shock proteins. Immunogenetics 2002, 53, 851-856. – 31. Wallin, R. P. A., Lundqvist, A., Moré, S. H. és mtsai: Heat shock proteins as activators of the innate immune system. Trends in Immunol., 2002, 23, 130-135. – 32. Xu, Q., Kiechl, S., Mayr, M. és mtsai: Association of serum antibodies to heat-shock protein 65 with carotid atherosclerosis: clinical significance determined in a follow-up study. Circulation, 1999, 100, 1169-1174. – 33. Zugel, U., Kaufmann, S. H.: Role of heat shock proteins in protection from and pathogenesis of infectious diseases. Clin. Microbiol. Rev., 1999, 12, 19-39.

(Prohászka Zoltán dr., Budapest, Kútvolgyi út 4. 1125
e-mail: prohoz@kut.sote.hu)

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



Orvosi biokémia Szerkesztette: Ádám Veronika

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

Formátum: 202 × 285 mm Terjedelem: 600 oldal Bolti ár: 8900 Ft



A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



Kassai Tibor

Helmintológia

Az állatok és az ember féregélszködök okozta bántalmai

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

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

Kathryn M. Lewis

Az EKG alkalmazásának zsebkönyve

Szerkesztette: Kathleen Handel

Fordította: Jancsó Ágnes

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

Formátum: 119 × 178 mm Terjedelem: 304 oldal Bolti ár: 3100 Ft



MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

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

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

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

Hematológiai és haemostasisparaméterek változása transjugularis intrahepaticus portosystemas shunt hatására

Papp Mária dr.¹, Mezei Gabriella dr.¹, Udvardy Miklós dr.² és Altorjay István dr.¹

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, II. sz. Belgyógyászati Klinika, Gasztroenterológiai Tanszék (tanszékvezető: Altorjay István dr.)¹
II. sz. Belgyógyászati Klinika, Haematológiai Tanszék (tanszékvezető: Udvardy Miklós dr.)²

Bevezetés: A májcirrhosist kísérő thrombocyto- és leukopenia etiopatogenezeise vitatott. Kialakulásában a hyperspleniát fontos oki tényezőnek tartják. A transjugularis intrahepaticus portosystemás shunt (TIPS) beültetés – a portális decompressiv új módszerre – thrombocytaszámra kifejtett hatásával kapcsolatos irodalmi adatok ellentmondásosak. A shunt működészavarának gyakori előfordulása fontos probléma. Az irodalomban eddig nem számoltak be olyan klinikai vagy biokémiai paraméterről, melynek követésével megjósolható lenne a stent occlusiója, valamint a fenyegető újravérzés veszélyének mértéke. **Célkitűzés és módszer:** A szerzők klinikájának 24 TIPS beavatkozáson átesett betegénél retrospektív analízist végeztek. A thrombocyta- és fehérvérsejtszámot, valamint a haemostasisparaméterek közül a protrombin- és az aktivált parciális tromboplastin időt, illetve a fibrinogénszintet vizsgálták a shuntbeültetés előtt, majd azt követően 1, 3 hónap múlva, majd 3 havonta. A teljes követési idő 18 hónap volt. **Eredmények:** A portális nyomásgradiens sikeres lecsökkentése 12 Hgmm alá a thrombocytaszám mérsékelte, de szignifikáns javulását eredményezte. A fehérvérsejtszám nem változott. A haemostasisparaméterek nagy szórást mutattak, egyértelmű tendenciát nem találtak. Azon betegekben, akikben a későbbiek során ismételt nyelőcsővarix-vérzés lépett fel, a TIPS beültetését követően mért 3. hónapi thrombocytaszám szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult a kiindulási értékhez képest ($p = 0,024$). A thrombocytaszám csökkenése megelőzte a color-Doppler-vizsgálattal kimutatható shuntműködési zavart, valamint a klinikai tünetek megjelenését. Más hematológiai vagy haemostasisparaméterek esetén hasonló változást nem találtak. **Következtetések:** A thrombocytaszám nyomon követése TIPS beültetését követően prognosztikai jelentőségű lehet a stentocclusio, valamint a fenyegető újravérzések előrejelzésében.

Kulcsszavak: portális hipertensio, hypersplenia, thrombocytopenia, leukopenia, haemostasis, fibrinogén, transjugularis intrahepaticus portosystemas shunt (TIPS)

Changes in haematologic and haemostatic parameters after transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) implantation. *Background:* The pathogenesis of thrombocyta- and leukopenia associated with liver cirrhosis is far from being understood. Hypersplenism is considered to play a major role in this haematologic complication. The effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) implantation – a more recent technique in portal decompression – on platelet count is controversial in the literature. One of the main problems related to TIPS is the frequent occurrence of shunt malfunctions. There have been no reports on consistent clinical or biochemical parameters being able to predict the occlusive and rebleeding episodes after TIPS implantation. *Aim and method:* Platelet counts, white blood cell counts and different haemostatic data (prothrombin time, activated partial thromboplastin time and fibrinogen level) of the 24 patients undergoing TIPS placement were analyzed retrospectively prior to the procedure, after one month, after 3 months and 3 months thereafter for 18 months. *Results:* The portal pressure gradient decreasing below the desired 12 mmHg after TIPS placement seems to be the only factor, which can result in moderate but significant increase in platelet counts. There was no significant alteration in white blood cell counts during the follow-up period. The different haemostatic parameters scattered in a wide range, no real tendency was demonstrable. Patients in whom recurrent variceal bleeding occurred, the platelet count at the 3rd month was significantly lower compared to the basal platelet count. The decrease in the platelet count preceded shunt malfunction detected with color-Doppler or the appearance of the clinical symptoms. *Conclusion:* Monitoring platelet count may be of prognostic interest in the assessment of the shunt function and the risk of imminent variceal rebleedings during the follow-up period.

Key words: portal hypertension, hypersplenism, thrombocytopenia, leukopenia, haemostasis, fibrinogen, transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS)

A thrombocytopenia (thrombocytaszám kevesebb, mint 100 000 μ /l) előfordulási gyakorisága a májcirrhosisos betegcsoportban 15–75% között mozog (11). Ennek egyik okának a hyperspleniás vérkép-

zést tartják (5), de más mechanizmusok is fontos szerepet játszhatnak, mint például a cirrhoticusan károsodott máj elégtelen thrombopoetin képzése (24). Szerepe lehet továbbá a folsavhiánynak, az al-

kohol direkt toxikus hatásának, a vérben keringő thrombocytellenes antitesteknek (8, 9) vagy a krónikus DIC következtében kialakuló consumptiónak is (22).

A portalis hipertonia következtében kialakuló hypersplenía során a megnagyobbodott lépben a thrombocyták és fehérvérsejtek fokozott sequestrációja és destrukciója történik. A hipotézis értelmében azt várnánk, hogy a portalis decompressio a thrombocyta- és a fehérvérsejtszám emelkedésével fog járni (10, 20). A portocavalis és distalis splenorenalis shunt műtétek után azonban a thrombocytaszám nem emelkedik, ezzel szemben az orthotopicus májtranszplantációt követően a thrombocytaszám normalizálódik (37).

Ezek tükrében érdekes kérdésnek tűnik, hogy májcirrhosisos betegekben a transjugularis intrahepaticus portosystemas shunt (TIPS) beültetést követően viszonylag hirtelen megváltozó portalis hemodinamikai és nyomásviszonyok milyen befolyást gyakorolnak a különféle hematólógiai és haemostasisparaméterekre. A shuntbeültetést követően optimális esetben a portalis nyomásgradiens csökken, ennek jótékony hatásaként a portalis pangás mérséklődik, a lép megkisebbedhet, s a hypersplenias vérképzés javulását várnánk.

A TIPS-beültetés hematológiai paraméterekre gyakorolt hatásával több kutatócsoport is foglalkozott. A tanulmányok eredményei és az abból levont következtetések azonban ellentmondásosak. Egyes munkacsoportok a thrombocytaszám szignifikáns emelkedését észlelték a TIPS-beültetést követően, mely legalább egy évig úgy is maradt (1, 7, 12, 27). Nem találtak azonban összefüggést sem a thrombocytaszám és a TIPS-beavatkozást megelőzően mért portalis nyomásgradiens, sem pedig a thrombocytaszám és a TIPS-beültetést követő nyomásgradiens között. Más munkacsoportok a thrombocytaszámot alapvetően változatlanul találták (11, 18, 33). A tanulmányok ellentmondásos eredményeire eddig egyértelmű magyarázatot nem sikerült találni (1, 7, 12, 18, 27, 33).

Jelen retrospektív analízis célja a TIPS-beültetés thrombocyto- és leukopeniára gyakorolt hatásának különböző szempontok alapján történő vizsgálata és a haemostasisparaméterek közül a protrombinidő (PI), az aktivált parciális tromboplasztin idő (aPTI), valamint a fibrinogénszint változásának értékelése volt.

Betegek és módszerek

1995. május és 2001. szeptember között a DEOEC II. sz. Belgyógyászati Klinikáján 48 májcirrhosisos beteg esetén történt TIPS-beültetés. A TIPS-beültetés indikációja a visszatérő nyelőcsővarix-vérzések és/vagy terápia-refrakter

Rövidítések: TIPS = transjugularis intrahepaticus portosystemas shunt; PI = protrombinidő; APTI = aktivált parciális tromboplasztin idő; PDGF = thrombocyta eredetű növekedési faktor (platelet derived growth factor)

ascites volt. A beavatkozások a DEOEC Radiológiai Klinikán történtek. A shunt beültetésekor a beültetés előtt, majd azt követően is centrális és portalis vénás nyomás mérés történik, melyből kiszámítják a beavatkozás előtti és utáni portosystemas nyomásgradiens értékeket.

A TIPS-beültetés után a beteget először a beavatkozás után 1 hónappal ellenőrizzük, azt követően 3, 6 hónappal, majd pedig háromhavonta végzünk kontrollvizsgálatokat. Minden alkalommal anamnézislevegél, fizikális vizsgálat és részletes laboratóriumi vizsgálatok (vérkép, haemostasis, májenzimek, albumin, plazmaammónia), a shuntműködés ellenőrzésére pedig color-Doppler-vizsgálat történik. Amennyiben a klinikai kép alapján felmerül a shuntműködés beszűkülésének lehetősége (újabb nyelőcsővarix-vérzés jelentkezik, vagy az ascites mennyisége növekszik), sürgősséggel szintén color-Doppler vizsgálatot végzünk. A TIPS elzáródása esetén ballonkatéteres tágitást végeznek, ennek sikertelensége esetén újabb shuntöt helyeznek be.

A 48 betegből 24 beteg gondozása rendszeresen klinikánkon történik/történt (adataikat az 1. táblázat foglalja össze). Mind a 24 beteg esetén vizsgáltuk a thrombocyta- és fehérvérsejtszámot, valamint a haemostasisparaméterek közül a protrombinidőt (PI), az aktivált parciális tromboplasztin időt (aPTI) és a fibrinogén szintet. A teljes követési idő 18 hónap volt. A laboratóriumi paramétereket a shuntbeültetés előtt, majd azt követően az 1., 3., 6. hónapokban, majd háromhavonta vizsgáltuk. Ha az adott időpontban több adat állt rendelkezésre, akkor azokat átlagoltuk.

A statisztikai analízis lineáris regresszió, kétmintás t-próba és mozgó átlagolás segítségével történt.

1. táblázat: A TIPS-beültetésen átesett betegek adatai (n = 24)

Nem	Férfi	Nő
Szám	14	10
Életkor (év)	51,5	54
Életkortartomány (év)	18–76	18–79
Child–Pugh-beosztás		
A	2	1
B	5	4
C	7	5
Májcirrhosis etiológiája		
alkoholos	9	8
HCV	4	2
immun	1	0

HCV = hepatitis C-vírus

Eredmények

A TIPS-beültetés thrombocytaszámra gyakorolt hatását több szempont alapján vizsgáltuk.

Elsőként az adott betegnél a TIPS előtti portalis nyomásgradiens és a thrombocytaszám közötti kapcsolatot vizsgáltuk. A két paraméter között nem volt összefüggés (korrelációs koefficiens $r = 0,00095$). Elmondható tehát, hogy a thrombocytopenia, ill. annak mértéke nem arányos a shuntbeültetéskor észlelt portalis nyomásgradiens emelkedésével, így annak mértékéből nem lehet a thrombocytopenia súlyosságára következtetni.

Második vizsgálati szempontunk a TIPS-beültetés thrombocytaszámra kifejtett hatásának nyomon kö-

2. táblázat: Vizsgált paraméterek

Fehérvérsejtszám
Hemoglobin
Thrombocytaszám
INR, APTI, fibrinogén
Ammónia szint
Color-Doppler-vizsgálat

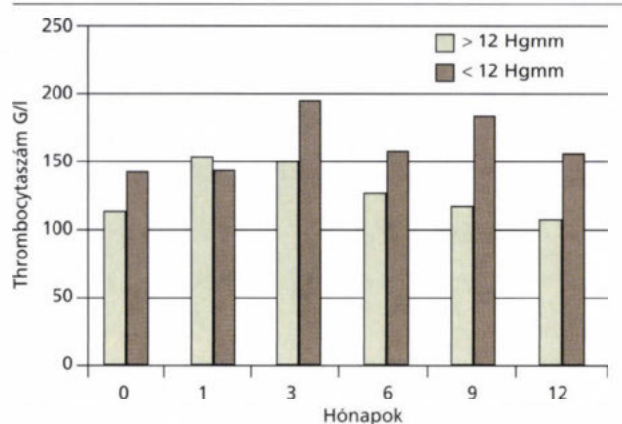
Vizsgálati időpontok:
TIPS előtt
TIPS után: 1, 3, 5, 12, 18 hó

INR = nemzetközi normalizált hányados (international normalized ratio); APTI = aktivált parciális tromboplasztin idő; TIPS = transjugularis intrahepaticus portosystemas shunt

vetése volt az idő függvényében. A betegeket a kiindulási thrombocytaszám alapján két csoportba osztottuk. A 100 000/ μ l feletti thrombocytaszámmal rendelkező csoportba 16 beteg (a kiindulási átlagos thrombocytaszám 169 000/ μ l), míg a 100 000/ μ l-nél alacsonyabb kiindulási thrombocytaszámmal rendelkező csoportba 8 beteg tartozott (a kiindulási átlagos thrombocytaszám 73 000/ μ l). Kétmintás t-próbával a thrombocytaszám változás az idő előrehaladtával egyik csoportban sem bizonyult szignifikánsnak ($p = 0,165$).

Ha a betegeket az alapján osztottuk két csoportba, hogy a TIPS beültetés után a portalis nyomásgradiens (post-TIPS nyomásgradiens) a kritikus 12 Hgmm alá esett-e vagy pedig a fölött maradt, azt tapasztaltuk, hogy a két csoportban az egyes időpontok adatai között az eltérés kétmintás t-próbával szignifikáns ($p = 0,0226$) volt. Azon betegek, akiknek a post-TIPS nyomásgradiense 12 Hgmm alatti volt, azok átlagos thrombocytaszámát szignifikánsan magasabbnak találtuk a másik csoporthoz képest, továbbá a thrombocytaszámuk az idő előrehaladtával javulást mutatott, átlagosan 21 000/ μ l-rel nőtt. A másik betegcsoportban, ahol a post-TIPS nyomásgradiens 12 Hgmm fölött maradt, az első három hónapban javulás volt látható, de ezt követően a thrombocytaszám visszaesett a kiindulási szintre vagy az alá. A 12 Hgmm alatti post-TIPS nyomásgradiensű csoportba 13 beteg, míg a 12 Hgmm feletti csoportba 11 beteg tartozott. Az első csoportban az átlagos kiindulási thrombocytaszám 144 000/ μ l, a másik csoportban 112 000/ μ l volt (1. ábra).

A 18 hónapos követés során a fehérvérsejtszám nem változott lényegesen. A kiindulási fehérvérsejtszámhoz képest $\pm 15\%$ között változtak az értékek. Lineáris regresszióval lényeges tendencia nem volt kimutatható. A TIPS-beültetés nem volt hatással a leukopeniára, még akkor sem, ha a portosystemas nyomásgradiens 12 Hgmm alá csökkent.



1. ábra: A thrombocytaszám változása az idő előrehaladtával a TIPS-beültetést követően a 12 Hgmm alatti ($n = 14$) és 12 Hgmm feletti ($n = 8$) portalis nyomásgradienssel rendelkező betegcsoportok esetén ($p = 0,0226$)

A követési idő alatt 10 beteg esetén (58%-ban) észleltünk 1 éven belüli ún. késői típusú shuntműködési zavart. Közülük 4 betegnél az oclusio nem járt klinikai tünetekkel, 6 beteg esetén azonban ismételtelen nyelőcsővarix-vérzés jelentkezett. 14 beteg shuntje a követési idő alatt jól működött: újrávérzést, az ascites növekedését nem tapasztaltuk.

A hematológiai paramétereket külön-külön értékelve a 6 újrávérző beteg esetén a shunt beültetést megelőzően mért thrombocytaszám 3 hónap alatt átlagosan 34 000/ μ l-rel csökkent: 137 000/ μ l-ről ($SD \pm 63$, $SEM \pm 26$) 103 000/ μ l-re ($SD \pm 34$, $SEM \pm 14$). A csökkenés kétmintás t-próbával szignifikánsnak bizonyult $p = 0,024$. A 6. hónapig a thrombocytaszám tovább csökkent, ezt követően azonban már nem. A 6., illetőleg 12. hónapban mért átlagos thrombocytaszám: 85 000–92 000/ μ l volt.

A jó shuntműködésű 14 beteg esetén a 3. hónapban mért thrombocytaszám a kiindulásihoz képest szignifikánsan magasabbnak bizonyult ($p = 0,011$), ezt követően azonban a thrombocytaszám gyakorlatilag változatlan maradt. A TIPS-beültetést követően 4–6 héttel ez a mintegy 32 000/ μ l-es javulás már észlelhető volt, átlagosan 109 000/ μ l-ről ($SD \pm 30$, $SEM \pm 10$) 137 000/ μ l-re ($SD \pm 42$, $SEM \pm 11$) nőtt a thrombocytaszám. A thrombocytaszám-változás és a shuntműködés összefüggését részletesen a 3. és 4. táblázatok tartalmazzák.

A thrombocytaszám nyomon követése mellett a haemostasisparaméterek közül a PI, aPTI és fibrinogén szint változását is vizsgáltuk, a követési idő során azonban a thrombocytaszám-változáshoz hasonló tendenciát nem találtunk.

3. táblázat: A thrombocytaszám változása a shuntműködés függvényében

Thrombocytaszám-változás	Shuntműködés varixvérzéssel ($n = 6$)	Shuntműködési zavar varixvérzés nélkül ($n = 4$)	Jó shuntműködés ($n = 14$)
Csökkent ($n = 7$)	5	1	1
Nem változott ($n = 7$)	1	3	3
Nőtt ($n = 11$)	0	0	11

4. táblázat: Shuntműködés a thrombocytaszám függvényében

	Az átlagos thrombocytaszám (G/l ± SD)		P (kétmintás t-próba)
	TIPS előtt (4-6 hét)	TIPS után (3 hónap)	
Jó shuntműködés (n = 14)	109 ± 30	137 ± 42	0,011
Shuntműködési zavar varixvérvéssel (n = 6)	137 ± 63	103 ± 34	0,024

Megbeszélés

A transjugularis intrahepaticus portosystemas shunt portalis hypertensio kezelésére alkalmas intervenció eljárás, klinikai alkalmazása mintegy tízéves múltra tekint vissza (31). A shunt behelyezésével a vena portaeban a nyomás azonnal csökken (technikailag sikeres esetben a portalis nyomásgradiens a kritikus 12 Hgmm alá esik, vagy a kiindulási érték legalább 20%-ával csökken) (21). A beavatkozás lényege, hogy transjugularis behatolásból a májszövet állományán belül direkt összekötést alakítanak ki a vena hepatica és a vena portae ágrendszer között. A fistula ballonkatéterrel való tágítása után abba stent behelyezése történik. A beavatkozás során a varixok embolisatiója is lehetséges (25).

Napjainkban a TIPS-beültetés széles körben elfogadott módszer úgy az akut (19, 3), mint az endoszkópos, ill. gyógyszeres kezelés ellenére ismétlődő nyelőcsővarix-vérvések megelőzésében (8, 28). Alternatív lehetőséget jelenthet a terápiarezisztens ascites kezelésében is (38). Továbbá a módszer igényesnek tűnik a visszatérő hepaticus hydrothorax (2), a hepatorenalis szindróma (9), a Budd-Chiari-szindróma (16) és a venocclusiv betegségek kezelésében is (6). Ritkább indikációk közé tartoznak a hepatopulmonalis szindróma, malignus májbetegségek palliatív kezelése, hipertensiv gastro-, ill. colonopathia, gyomor- vagy egyéb ectopiás varixok kezelése (23).

A TIPS-beültetés rövid távon igen hatékonyan csökkenti a portalis hipertensiot, a tartós eredményeket azonban a gyakran jelentkező encephalopathia (26) és a stent működési zavara erősen rontja. Egyik fő előnyének a májtranszplantációig szükséges várakozási idő áthidalása tekinthető (5, 29).

A shunt működési zavarának gyakorisága az első hat hónapban az irodalmi adatok szerint 17–50%, az első év során pedig 23–87% (13, 34). Lehet tünetmentes, az esetek mintegy egynegyedében azonban klinikai következményekkel jár: varixvérvéssel vagy az ascites ismételt megjelenésével. A korai stentelzáródás (30 napon belül) thromboticus esemény, a stent parenchymán belüli része záródik el (14). A késői típusú shuntelzáródás ezzel szemben pseudointimalis hyperplasia következménye, a shunt v. hepaticába érő végénél, a stenten kívül jön létre az elváltozás. A folyamat patogenezise nem teljesen ismert

(35), feltehetőleg azonban a thrombocyt- és macrophagaktivációnak, valamint növekedési faktorok felszabadulásának kulcsszerepe lehet (30).

Meghatározott időközönként végzett color-Doppler-vizsgálat alkalmas a shunt működészavarának kimutatására. Az irodalomban azonban eddig nem számoltak be olyan klinikai vagy biokémiai paraméterről, melynek követésével a TIPS-beültetés után megjósolható lenne a stentelzáródás, valamint a fenyegető újravérzés veszélye.

Shah és mtsai TIPS-beültetésen átesett betegeket vizsgálva a késői típusú stentelzáródást szignifikánsan gyakoribbnak találták diabeteses betegek körében. Megfigyelésüket a hyperglykaemia növekedési faktorok szekrécióját elősegítő hatásával magyarázták. Nők körében is gyakoribbnak találták a shuntműködési zavart (15). Russo és munkacsoportjának megfigyelései alapján az akut varixvérvés ellátása során beültetésre kerülő stentek nagyobb valószínűséggel záródnak el (32).

Retrospektív vizsgálataink eredményeit összegezve a TIPS-beültetés után lényeges thrombocytaszám-javulás nem várható. A portalis nyomásgradiens sikeres csökkentése 12 Hgmm alá olyan tényező, melynek a TIPS-beültetés után a thrombocytaszámra jelentősebb hatása volt. A javulás ebben az alcsoportban szignifikánsnak tekinthető ugyan, azonban mérsékelt. A thrombocytopenia megszüntetéséhez súlyosan thrombocytopeniás betegek esetén ez az átlagos 21 000/μl-es javulás nem elégséges. Ezen eredményeink megegyeznek a Lawrence és munkacsoportja által közölt eredményekkel (18). Bár véleményünk szerint is a hyperspleniás vérképzés a thrombocytopenia egyik fontos oka előrehaladott májbetegségben, azonban emellett valószínűleg más mechanizmusoknak is szerepet kell játszaniuk, mint például a cirrhoticusan károsodott máj elégtelen trombopoetintermelésének.

Megfigyelésünk alapján a TIPS-beültetés után a thrombocytaszám nyomon követése prognosztikai jelentőségű lehet a shunt működésére vonatkozóan, valamint a fenyegető nyelőcsővarix-vérvések előrejelzésében. Betegeink közül azokban, akikben a későbbiek során ismételt nyelőcsővarix-vérvés jelentkezett, a kiindulási thrombocytaszámhoz képest a TIPS-beültetést követően mért 3. hónapi thrombocytaszámot szignifikánsan alacsonyabbnak találtuk. A thrombocytaszám csökkenése megelőzte a color-Doppler-vizsgálattal kimutatható shuntműködési zavart, valamint a shuntelzáródásra utaló klinikai tünetek megjelenését. Azon betegeink esetén, akiknél a shunt a követési idő alatt jól működött, a 3. hónapban mért átlagos thrombocytaszám szignifikánsan magasabb volt. A javulást már a shuntbeültetést követő 4–6. héten észleltük, s a thrombocytaszám a későbbiek során sem emelkedett tovább. Más hematológiai vagy haemostasisparaméterek esetén hasonló változást nem találtunk.

IRODALOM: 1. Alvarez, O. A., Lopera, G. A., Patel, V. és mtsai: Improvement of thrombocytopenia due to hypersplenism after transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement in cirrhotic patients. *Am. J. Gastroenterol.*, 1996, 91, 134-137. – 2. Andrade, R. J., Martin-Palanca, A., Fraile, J. M. és mtsai: Transjugular intrahe-

patik portosystemic shunt for the management of hepatic hydrothorax in the absence of ascites. *J. Clin. Gastroenterol.*, 1996, 22, 305-307. – 3. *Banares, R., Casado M., Rodriguez-Laiz, J. M. és mtsai:* Urgent transjugular intrahepatic portosystemic shunt for control of acute variceal bleeding. *Am. J. Gastroenterol.*, 1998, 93, 75-79. – 4. *De Noronha, R., Taylor, B. A., Wild, G. és mtsai:* Interrelationships between platelet count, platelet IgG, serum IgG, immune complexes and severity of liver disease. *Clin. Lab. Haematol.*, 1991, 13, 127-135. – 5. *Freeman, R. B., Fitzmaurice, S. E., Greenfield, A. E. és mtsai:* Is the transjugular intrahepatic portocaval shunt procedure beneficial for liver transplant recipients? *Transplantation*, 1994, 58, 297-300. – 6. *Fried, M. W., Connaghan, D. G., Sharma, S. és mtsai:* Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of severe venoocclusive disease following bone marrow transplantation. *Hepatology*, 1996, 24, 588-591. – 7. *Gschwantler, M., Vavrik, J., Gebauer, A. és mtsai:* Course of platelet counts in cirrhotic patients after implantation of a transjugular intrahepatic portosystemic shunt – a prospective, controlled study. *J. Hepatol.*, 1999, 30, 254-259. – 8. *Gschwantler, M., Gebauer, A., Rohmoser, M. és mtsai:* Clinical outcome two years after implantation of a transjugular intrahepatic portosystemic shunt for recurrent variceal bleeding. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1997, 9, 15-20. – 9. *Guevara, M., Gines, P., Bandi, J. C. és mtsai:* Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology*, 1998, 28, 416-422. – 10. *Hutson, D. G., Zeppa, R., Levi, J. U.:* The effect of the distal splenorenal shunt on hypersplenism. *Ann. Surg.*, 1977, 185, 605-612. – 11. *Jabbour, N., Zajko, A., Orons, P. és mtsai:* Does transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) resolve thrombocytopenia associated with cirrhosis? *Dig. Dis. Sci.*, 1998, 43, 2459-2462. – 12. *Jalan, R., Redhead, D. N., Allan, P. L. és mtsai:* Prospective evaluation of haematological alterations following the transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPSS). *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1996, 8, 381-385. – 13. *Jalan, R., Stanley, A. J., Redhead, D. N. és mtsai:* Shunt insufficiency after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: the whens, why, hows and what should we do about it? *Clin. Radiol.*, 1997, 52, 329-331. – 14. *Jalan, R., Harrison, D. J., Redhead, D. N. és mtsai:* Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPSS) occlusion and the role of biliary venous fistule. *J. Hepatol.*, 1996, 24, 169-176. – 15. *Shah, S. H. A., Lui, H. F., Jalan, R. és mtsai:* Transjugular intrahepatic portosystemic shunt insufficiency and the role of diabetes mellitus. *Eur. J. Gastro. Hepat.*, 2001, 13, 257-261. – 16. *Kuo, P. C., Johnson, L. B., Hastings, G. és mtsai:* Fulminant hepatic failure from the Budd-Chiari syndrome. A bridge to transplantation with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Transplantation*, 1996, 62, 294-296. – 17. *Landolfi, R., Leone, G., Fedeli, G. és mtsai:* Platelet-associated IgG in acute and chronic hepatic diseases. *Scand. J. Hematol.*, 1980, 25, 417-422. – 18. *Lawrence, S. P., Lezotte, D. C., Durham, J. D. és mtsai:* Course of thrombocytopenia of chronic liver disease after transjugular intrahepatic portosystemic shunts (TIPS) – a retrospective analysis. *Dig. Dis. Sci.*, 1995, 40,

1575-1580. – 19. *Mc Cormic, P. A., Dick, R., Panagou, E. B. és mtsai:* Emergency transjugular intrahepatic portosystemic stent shunting as salvage treatment for uncontrolled variceal bleeding. *Br. J. Surg.*, 1994, 81, 1324-1327. – 20. *Morris, P. W., Patton, T. B., Balint, J. A. és mtsai:* Portal hypertension, congestive splenomegaly, and portocaval shunt. *Gastroenterology*, 1962, 42, 555-559. – 21. *Ong, J. P., Sands, M., Younossi, Z. M.:* Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) A decade later. *J. Clin. Gastroenterol.*, 2000, 30, 14-28. – 22. *Paramo, J. A., Rocha, E.:* Hemostasis in advanced liver disease. *Semin. Thromb. Hemost.*, 1993, 19, 184-190. – 23. *Patel, N. H., Chalasani, N., Jindal, R. M.:* Current status of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Postgrad Med. J.*, 1998, 74, 716-720. – 24. *Pech-Radosavljevic, M., Zacherl, J., Meng, Y. G.:* Is inadequate thrombopoietin production a major cause of thrombocytopenia in cirrhosis of the liver? *J. Hepatol.*, 1997, 27, 127-131. – 25. *Péter M., Tóth J.:* Transjugularis intrahepaticus portosystemas shunt (TIPS) eljárással szerzett tapasztalataink. *Orv. Hetil.*, 1999, 140, 1827-1831. – 26. *Pomier-Layrargues, G.:* TIPS and hepatic encephalopathy. *Semin. Liver. Dis.*, 1996, 16, 315-320. – 27. *Purnani, K. G., Sillin, L. F., Kaplan, D. S.:* Effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on secondary hypersplenism. *Am. J. Surg.*, 1997, 173, 169-173. – 28. *Rikkers, L. F.:* The changing spectrum of treatment for variceal bleeding. *Ann. Surg.*, 1998, 228, 536-546. – 29. *Ring, E. J., Lake, J. R., Roberts, J. P. és mtsai:* Using transjugular intrahepatic portosystemic shunts to control variceal bleeding before liver transplantation. *Ann. Intern. Med.*, 1992, 116, 304-309. – 30. *Ross, R.:* Platelet-derived growth factor. *Ann. Rev. Med.*, 1987, 38, 71-79. – 31. *Rössle, M., Siegerstetter, V., Huber, M. és mtsai:* The first decade of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): state of the art. *Liver*, 1998, 18, 73-89. – 32. *Russo, M. W., Jacques, P. F., Mauro, M. és mtsai:* Predictors of mortality and stenosis after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Liver. Transpl.*, 2002, 8, 271-277. – 33. *Sanyal, A. J., Freedman, A. M., Purdum, P. P. és mtsai:* The hematologic consequences of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*, 1996, 23, 32-39. – 34. *Saxon, R. R., Barton, R. E., Keller, E. és mtsai:* Prevention, detection, and treatment of TIPS stenosis and occlusion. *Semin Intervent Radiol.*, 1995, 12, 375-383. – 35. *Siegerstetter, V., Huber, M., Ochs, A. és mtsai:* Platelet aggregation and platelet-derived growth inhibition for prevention of insufficiency of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a randomized study comparing trapidil plus ticlopidine with heparin treatment. *Hepatology*, 1999, 29, 33-38. – 36. *Udvardy M., Pósnán E., Tornai I.:* Májbetegségek és haemostasis. *Orv. Hetil.*, 2000, 141, 1003-1008. – 37. *Yanaga, K., Tzakis, A., Shimada, M. és mtsai:* Reversal of hypersplenism following orthotopic liver transplantation. *Ann. Surg.*, 1989, 210, 180-183. – 38. *Williams, D. B., Waugh, R., Selby, W.:* Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) for the treatment of refractory ascites. *Aust. NZ J. Med.*, 1998, 28, 620-626.

(Papp Mária dr., Debrecen, Nagyerdei körút 98. 4012)

Az Orvosi Hetilap 144. évfolyam 18. szám 2003. május 4. 845–852. oldalán a szerkesztőség felkérésére „Akut ischaemias szindróma komplex kezelése” címmel többszerzős tanulmányt írtunk, melynek első szerzője én voltam.

Minden szakmai, erkölcsi felelősség az első szerzőt terheli.

Súlyos, a közlési morált sértő hibát követtem el: nem ellenőriztem azt, hogy „Az akut coronaria szindróma patofiziológiája és klinikai megjelenési formái” című fejezetben Braunwald és munkatársaira való hivatkozással leírt szövegben Dr. Simon Kornél Professor Úr által írott, a *Cardiologia Hungarica* 2000, 4, 209–214. oldalán megjelent cikkének néhány mondata szó szerint idézve jelent meg (természetesen a Braunwaldra való hivatkozás teljesen jogos lenne, hiszen az ő általa leírtakról van szó).

A Professor Úr cikkét nem idéztük. Tőle közlésre, átvételre engedélyt nem kértem.

Ilyen helyzetben minden magyarázat az elkövetett bűn növelése, ezért csak egyet tehetek: az Orvosi Hetilap olvasói előtt megkövetem Dr. Simon Kornél Professor Úrat, elnézését kérve.

Megkövetem az Orvosi Hetilap szerkesztőségét is, hogy számukra is kellemetlen helyzetet teremtettem.

Tisztelettel:

Dr. Papp Lajos
egyetemi tanár
klinika igazgató

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 neurobiológiai, pszichofarmakológiai és társadalomtudományi kutatásokról és fejleményekről is. A kötet a korszerű nozológiai rendszerekre (DSM-IV, BNO-10) támaszkodik. Az egyes fejezeteket a legjobb magyar szakemberek írták. Elsősorban szakorvosoknak és szakvizsgára készülőknek ajánljuk, de a kézikönyv jellege miatt hasznosítani tudja minden gyakorló orvos és az elmeegészségügy, a mentálhigiéné területén dolgozó szakember is.

Formátum: 202 × 285 mm Terjedelem: 978 oldal Bolti ár: 7900 Ft

Gyermekkori légzőszervi megbetegedések

Szerkesztette: Cserhádi Endre, Gyurkovits Kálmán, Nagy Béla

A könyv általános része a légzőrendszer fejlődését, élettani működését, elváltozásainak anamnéziséit, diagnosztikáját, a gyógyszeres és a nem gyógyszeres terápiaformák általános ismertetését tartalmazza. A második rész az újszülöttkori, a harmadik a csecsemő- és gyermekkori légzőszervi működészavarokat veszi sorra. A negyedik nagy fejezet a kóros immunválaszon alapuló – sajnos egyre gyakoribb – gyermekkori légzőszervi megbetegedéseket ismerteti, az ötödik, Egyéb légzőszervi betegségek cím alatt foglalja össze az akut sürgősségi ellátást igénylő állapotokat, a krónikus progresszív betegségeket, a mediastinum megbetegedéseit, a gyógyszerek és mérgezők 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 gyermekkori 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 tüdő tuberkulotikus granulomájának szövettani és immunhisztokémiai szerkezete antituberkulotikummal kezelt és kezeletlen esetekben

Furák József dr.¹, Troján Imre dr.¹, Szőke Tamás dr.¹, Tiszlavicz László dr.²,
Boda Krisztina dr.³, dr. Balogh Ádám dr.¹ és Róth Erzsébet dr.⁴

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum, Sebészeti Klinika (intézetvezető: Balogh Ádám dr.)¹
Patológiai Intézet (intézetvezető: Mikó Tivadar dr.)²
Orvosi Informatikai Intézet (intézetvezető: Hantos Zoltán dr.)³
Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Kísérletes Sebészeti Intézet (intézetvezető: Róth Erzsébet dr.)⁴

Bevezetés: A szerzők az antituberkulotikus kezelés és az immunvédekezés hatására létrejövő változásokat vizsgálták humán tuberkulotikus granulomában. **Célkitűzés:** A vizsgálat célja a *Mycobacterium tuberculosis* Ziehl-Neelsen-festéssel és immunhisztokémiai módszerrel történő kimutathatóságának összehasonlítása, valamint a lymphocyták és a hőszokkfehérje-70 szerepének értékelése volt. **Módszer:** 40 tüdőresectió mintát, melyben a szövettani vizsgálat tuberkulózist igazolt, két 20–20 fős csoportba soroltak annak alapján, hogy a műtét előtt történt-e antituberkulotikus kezelés (I. csoport) vagy nem (II. csoport). A hagyományos szövettani módszerrel meghatározták a granulomában a Langhans-sejtek, epitheloid sejtek és lymphocyták előfordulását, majd immunhisztokémiai módszerrel vizsgálták ezen sejtek és az ép tüdő hőszokkfehérje-70 termelését. A lymphocytákat felszíni antigénjük alapján immunvizsgálattal CD4+ T-helper, CD8+ T-cytotoxicus és CD20+ B-sejtekre osztották. A *M. tuberculosis* jelenlétét a fal fehérjéje elleni antitesttel, immunhisztokémiai módszerrel igazolták. **Eredmények:** Az I. csoportban a Langhans-sejtek 17,6%-a, az epitheloid sejtek 94,4%-a, a II. csoportban mindkét sejttípus 100%-a termelt hőszokkfehérje-70-et. A baktériumot saválló festéssel az összes eset 40%-ában, immunhisztokémiai vizsgálattal 85%-ában tudták kimutatni. A lymphocyták kvalitatív megoszlása az I. és II. csoport granulomáiban szignifikáns eltérést nem mutatott. A tuberkulotikus granuloma és az ép tüdő hőszokkfehérje-70-értéke szignifikánsan magasabb volt a II. csoportban. **Következtetések:** A hőszokkfehérje-70 termelődése kezeletlen tuberkulotikus esetekben fokozottabb. A hőszokkfehérje-70-termelésük alapján a szerzők feltételezik, hogy a Langhans-sejtek többsége a gyógyszeresen kezelt esetekben ún. nyugalmi védő funkcióban van. Az immunvédekezésben részt vevő lymphocyták szám szerinti jelenléte a fertőzés stádiumától és az

Histological and immunohistochemical structure of pulmonary tuberculous granulomas in untreated cases and cases treated with antituberculous drugs.

Introduction: The changes occurring in response to antituberculous treatment and immune defence were studied in human tuberculous granulomas. **Aims:** To compare the possibilities of detection of *Mycobacterium tuberculosis* with the Ziehl-Neelsen staining technique and with an immunohistochemical method, and to assess the roles of lymphocytes and heat-shock protein 70. **Method:** 40 patients who had undergone lung resection (the postoperative histology confirmed tuberculosis) were divided into two equal groups, on the basis of whether they had received antituberculous treatment preoperatively (group I) or not (group II). Customary histology was used to determine the Langhans cells, epitheloid cells and lymphocytes, and an immunohistochemical method was then applied to examine the heat-shock protein 70 production of these cells and the normal lung. The lymphocytes were divided into CD4+ T-helper, CD8+ T-cytotoxic and CD20+ B cells by means of immune examinations. *M. tuberculosis* was demonstrated by an immunohistochemical method, with antibody against the wall protein. **Results:** Heat-shock protein 70 was produced by 17.6% of the Langhans cells and 94.4% of the epitheloid cells in group I, and by 100% of both cell types in group II. The bacterium could be detected in 40% of the total number of cases with acid-fast staining, and in 85% by immunohistochemistry. There was no significant difference in the qualitative distribution of the lymphocytes in the granulomas in groups I and II. The heat-shock protein 70 levels of the tuberculous granuloma and the normal lung were significantly higher in group II. **Conclusions:** The production of heat-shock protein 70 is more enhanced in untreated tuberculous cases. On the basis of their heat-shock protein 70 production, the aut-

antituberkulotikus kezeléstől függetlenül állandó. A *M. tuberculosis* fali fehérjéjének immunhisztokémiai vizsgálatával a tuberkulotikus betegség nagy biztonsággal igazolható.

Kulcsszavak: tuberkulózis, hőszokkfehérje-70, immunvédekezés

hous assume that a majority of the Langhans cells have a resting protective function in medically treated cases. Independently of the stage of the infection and of the use or not of antituberculous treatment, the number of lymphocytes participating in the immune defence is constant. By means of immunohistochemical examination of the wall protein of *M. tuberculosis*, the presence of the tuberculous disease can be demonstrated with high reliability.

Key words: tuberculosis, heat-shock protein 70, immune defence

„Morbus Hungaricus”. Ezzel a jelzővel illették a XX. század fordulóján a tuberkulózist (tbc) Európában. Míg hazánkban, 1905-ben a tbc mortalitása 400‰ volt, addig 2001-ben a tbc-incidencia 35,7‰ volt (8). A WHO adatai alapján napjainkban a világon évente 3 millió ember hal meg tbc-ben. Gyógyszeres kezelés és a szervezetben kialakult immunvédekezés hatására a tbc-s megbetegedés az esetek 95%-ában meggyógyul (8).

Krónikussá váló esetekben, a friss fertőzéshez viszonyítva, a granulomát alkotó sejtféleségekben szerkezeti és működésbeli változások jönnek létre. Így műtéti kezelés során a korai és késői fertőzések-ből eltávolított minták vizsgálatával a tbc-s fertőzés különböző stádiumaira jellemző sejteket és azok működését ismerhetjük meg.

A *M. tuberculosis*-fertőzés elleni immunitás a T és B-lymphocytá szubpopulációk megjelenésének függvényeként a tüdőben fejlődik ki. A lymphocytákat a felszínükön levő transzmembrán fehérjék alapján 3 csoportba oszthatjuk, így kvalitatív megoszlásuk jól megfigyelhető. A CD4+ T-helper lymphocytákról már régóta ismert volt, hogy központi szerepet töltenek be a tbc elleni védekezésben és az immunitás kialakulásában, de csak az utóbbi időben igazolódott ugyanez a CD8+ cytotoxicus T-lymphocytákról és a CD20+ B-lymphocytákról (1, 10, 11).

Napjainkban a kutatás homlokterébe került egy ősi, a génszerkezetünkbe beépült védekező rendszer a hőszokkfehérjék (HSP) vizsgálata. A hőszokkfehérjék vagy stresszfehérjék egy része normális működés során is jelen van a sejtekben, más részük az eukaryota és a prokaryota sejteket érő különböző inzultusok hatására termelődik. A HSP70 család – ami a *M. tuberculosis*-ban és az emberi szervezetben is előfordul – egyes tagjainak termelődése stressz hatására (pl. bakteriális fertőzés) jön létre, és a termelés mértéke arányos a szervezetet ért stressz nagyságával (3).

Munkánkban a tbc-s fertőzés gyógyszeres kezelése előtti és utáni jellemzőit hasonlítottuk össze. Arra

kerestünk választ, hogyan változik a tbc elleni sejtszintű védekezés és immunitás a tbc gyógyszeresen kezelt és kezeletlen csoportjaiban. Megvizsgáltuk, hogy a HSP70, mint az akut fertőzésre utaló stresszfehérje (3), milyen mértékben és mely sejtekben termelődik a két eltérő stádiumú tbc-s gyulladás granulomáiban. Ilyen jellegű vizsgálatot az irodalomban még nem közöltek.

Tekintettel arra, hogy a *M. tuberculosis*-nak Ziehl-Neelsen-festéssel korlátozott értékű a kimutathatósága, és a géntechnikán alapuló vizsgálat bonyolultabb eljárással valósítható meg, munkánkban egy egyszerűen kivitelezhető immunhisztokémiai eljárást, a *M. tuberculosis* sejtfal antigénje ellen termelt antitestekkel történő meghatározást végeztük. Ezáltal egy új, egyszerű tbc-diagnosztikai eljárást ismer-tetünk.

Betegek és módszer

A korábban már megjelentetett, a tbc-s betegek műtéti kezeléséről szóló klinikai tanulmányunkban (4) szereplő két betegcsoportból 20–20 főt választottunk ki jelen munkánkhoz. A betegek klinikai és patológiai adatait dolgoztuk fel. Munkánkban a granuloma kifejezés a tbc-re szövettanilag jellemző granulomatosus, gyulladós reakciót jelez.

Betegek

Az I. csoportba 20 beteg (17 férfi, 3 nő) tartozott, átlagos életkoruk 45,5 (19–78) év volt. A műtét előtt átlagosan 12,8 (0,5–156) hónapig kombinált antituberkulotikus kezelésben részesültek, majd ezt követően 5 betegnél tumor-gyanú, 6 betegnél nem gyógyuló tuberculoma, 9 betegnél nem gyógyuló caverna és haemoptoe miatt végeztünk műtétet. Kilenc betegnél lobectomia, 9 esetben gépi ékresectio, 2 betegnél videotorakoszkópos gépi ékresectio történt.

A II. csoportba is 20 beteget soroltunk (12 férfit és 8 nőt). Átlagos életkoruk 45,3 (33–67) év volt. Műtét előtt a tbc nem volt igazolt, a betegek antituberkulotikus kezelést nem kaptak, és a műtétet 16 esetben feltételezett tumor, 1 esetben feltételezett metastasis, 1 alkalommal caverna, 1 esetben lázas állapottal járó disseminatio, 1 betegnél pedig feltételezett, de nem igazolt tbc miatt végeztük. 4 betegnél pulmonectomiát, 8 betegnél lobectomiát, 6 esetben gépi ékresectiot és 2 alkalommal videotorakoszkópos Klassen-biopsziát végeztünk.

Rövidítések: CD4 lymphocytá = helper T-sejt; CD8 lymphocytá = cytotoxicus T-sejt; CD20 lymphocytá = B-sejt; E-MTD = Enhanced Mycobacterium tuberculosis direkt teszt; HIE = hematoxilin-eozin festés; HSP 70 = hőszokkfehérje-70 (heat shock protein 70); kD = kilodalton; MTSS = Mycobacterium tuberculosis Species Specific; NAA = nukleinsav amplifikáció; NCL = Novocastra Laboratois; PCR = polimeráz láncreakció (polimerase chain reaction); tbc = tuberkulózis

Patológiai minta és vizsgálatok

Mindkét csoport eltávolított szöveti mintáiból paraffinos beágyazás történt, melyeket jelen munkánkhoz újra feldolgoztunk. Hematoxilin-eozin festést követően megfigyeltük a tuberculoma nagyságát, mikroszkópos szerkezetét, az alkotó sejtek megoszlását (lymphocyták, epitheloid sejtek, Langhans-sejtek), a tbc-t kísérő vasculitist, bronchus- és pleuraérintettséget, a granuloma körüli satellit granulomák jelenlétét, a nyirokcsomó-érintettséget. Ziehl-Neelsen-festést végeztünk a saválló baktériumok kimutatására.

Tuberkulózisnak tekintettük a folyamatot, ha saválló baktériumot és/vagy granulomaképződést tudtunk kimutatni, Langhans- és/vagy epitheloid sejtek jelenlétét igazoltuk és/vagy elsajtosodást észleltünk. A lymphocyták kvalitatív megoszlását a CD4+ T-helper, a CD8+ T-cytotoxicus és a CD20+ B-lymphocyták felszíni fehérjék ellen termelt immunsavóval vizsgáltuk. CD4 lymphocytáknál 59 kD-os, CD8-nál 32-kD-os, CD20-nál 33-kD-os transzmembrán glikoprotein elleni monoklonális antitesttel történt a vizsgálat [Lyophilised Monoclonal (NCL-CD4) Clone Edu-2, Novocastra Laboratois Ltd; Lyophilised Monoclonal (NCL-CD8) Clone UHC-T4, Novocastra Laboratois Ltd; Lyophilised Monoclonal (NCL-CD20-L26) Clone L26, Novocastra Laboratois Ltd.]. A *M. tuberculosis* felszínén levő 38 kD-os antigén ellen termelt antitest segítségével vizsgáltuk a baktérium jelenlétét. Az immunsavó [Mycobacterium tuberculosis (Species-Specific) Lyophilised Monoclonal (NCL-MTSS) Clone 11.4/3/1/1; Novocastra Laboratois Ltd.] speciesspecifus, tehát jelen tudásunk szerint csak a *M. tuberculosis* lép reakcióba, és a többi nem tuberkulotikus mikobaktériumokkal nem. A granulomát alkotó sejtek és a környezetben levő ép tüdőszövet HSP70 festődését immunhisztokémiai módszerrel vizsgáltuk [Lyophilised Monoclonal (NCL-HSP70) Clone 8B11; Novocastra Laboratois Ltd.]. A vizsgált sejtek vagy jelenségek előfordulását, illetve az immunreakció erősségét 0–4-es skálán osztályoztuk, és ezekből átlagértéket számítva kaptuk meg a sejtekre jellemző értéket. A HSP70 átlagérték a granulomában és az ép tüdő sejteiben kapott, az egyes sejtekre jellemző HSP70-értékek átlagát jelenti. Az adatok statisztikai feldolgozását SPSS9 számítógépes programmal végeztük.

Eredmények

A granuloma mérete átlagosan nagyobb volt az I. csoportban (17,3; 10–20 mm), mint a rövidebb kórlefutású II. csoportban (14,3; 5–20 mm), ami a folyamatosan beépülő sejtek jelenlétét és a necrosis nagyságát jelzi.

A tuberculomát vagy a tbc-s granulomát alkotó sejtek megoszlását az 1. táblázat mutatja.

A lymphocyták mindkét csoportban, minden esetben jelen voltak a tbc-s elváltozásban. Nem minden tbc-s granulomában, de az esetek többségében találtunk hematoxilin-eozin festéssel a tbc-re körjelző epitheloid sejteket és Langhans-sejteket. Az I. csoport granulomáiban az epitheloid sejtek 90%-ban, a Langhans sejtek 85%-ban fordultak elő. Ezek az értékek a II. csoportban 100%, illetve 95% voltak.

A specifikus gyulladás környezetre történő terjedése, illetve a környező tüdőrészek érintettsége jelentős eltérést mutatott a két csoportban (2. táblázat).

1. táblázat: A granulomát alkotó sejtípusok előfordulása a két csoport mintáiban, hematoxilin-eozin festés alapján

	I. csoport (n = 20)	II. csoport (n = 20)
Lymphocyták	20/20	20/20
Epitheloid-sejtek	18/20	20/20
Langhans-sejtek	17/20	19/20

2. táblázat: A granuloma környezetében levő képletek tbc-s érintettsége a két csoport mintáiban

	I. csoport (n = 20)	II. csoport (n = 20)
Vasculitis	4/20	14/20
Bronchusérintettség	9/20	16/20
Pleuraérintettség	2/20	4/20
Satellit granuloma	17/20	19/20

Kezeletlen fertőzésnél a környező erek, bronchusok és a pleura tbc-s érintettsége többszörösen gyakrabban fordult elő, mint az antituberkulotikummal kezelt esetekben, ami az akut fertőzés terjedésének mechanizmusára utal. Kiemeljük ezek közül a bronchialis érintettséget, mely az akut esetek 80%-ában volt megfigyelhető. Az I. csoportban az esetek 10%-ában, a II. csoportban 25%-ban találtunk nyirokcsomó-érintettséget.

A lymphocyták immunhisztokémiai vizsgálattal talált megoszlása

Immunhisztokémiai vizsgálattal legerősebb festődést a T-helper sejtek mutattak, ami egybevág a tbc során kialakult immunválasz mechanizmusával: a fertőzés korai szakában a szervezet védekezését a T-helper lymphocyták irányítják. A CD4+ lymphocyták immunreakció erőssége a kezeletlen II. csoportban magasabb volt ($2,8 \pm 1,11$) mint az I. csoportban ($2,6 \pm 1,09$), de szignifikáns eltérést nem találtunk ($p = 0,516$). A T-helper CD4+ lymphocytáknál kisebb immunreakciót adott a CD8+ T-cytotoxikus lymphocyták vizsgálata. Ezeknél sem találtunk szignifikáns eltérést a két csoportban ($p = 0,679$), de az I. csoportban talált magasabb érték ($2,05 \pm 0,99$) arra utal, hogy a hosszabb ideje fennálló fertőzés esetén már felépült a jelentős védekező szerepet betöltő cytotoxicus rendszer (3. táblázat). A CD20+ B-lymphocyták mindkét csoportban alacsonyabb értékkel jelentek meg, mint a T-lymphocyták. (3. táblázat)

3. táblázat: A T- és B-lymphocyták kvalitatív megoszlásának kimutatása során észlelt immunreakciók erőssége

	I. csoport (n = 20)	II. csoport (n = 20)
CD4 (T-helper lymph.)	2,6 ($\pm 1,09$)	2,8 ($\pm 1,11$)
CD8 (T-cytotox. lymph.)	2,05 ($\pm 0,99$)	1,9 ($\pm 0,87$)
CD20 (B lymphocyták)	0,8 ($\pm 1,10$)	0,6 ($\pm 0,50$)

A nem zárójelben lévő számok átlagértékek, amik a vizsgált sejtípus 20 mintában észlelt immunhisztokémiai reakcióerősségeinek átlagai. A reakcióerősséget minden egyes betegnél 0-4-es skálán értékeltük.

A zárójelben lévő számok a standard deviációt mutatják

Ugyan a lymphocyták kvalitatív immunhisztokémiai vizsgálata szignifikáns eltérést nem mutatott a két csoportban, tehát szám szerint állandónak tekinthető a jelenlétük, de érdekes különbséget találtunk a HSP70-szint meghatározásnál, azaz a fertőzésre létrejövő aktivitásuk mérésénél. A HSP70 átlagértéket úgy számítottuk ki, hogy az összes vizsgált sejt (Langhans-, lymphocytá, epitheloid, normális tüdősejtek) HSP70-értékének átlagát vettük.

Immunhisztokémiai kvalitatív bontás nélkül vizsgálva, az összes lymphocytában talált HSP70 termelés szignifikáns eltérést mutatott a két csoportban (4. táblázat). A II. csoportban az összes lymphocytá HSP70-termelése 2,5 (\pm 1,19) erősségű, ami szignifikánsan magasabb ($p = 0,008$), mint az I. csoportban (1,6 \pm 0,76). Ebből az adatból a lymphocyták fokozott működésére, a fokozott virulenciára, és így a HSP70-nek a fertőzés virulenciáját tükröző tulajdonságára következtethetünk.

4. táblázat: A granulomát alkotó és környezetében levő sejtek HSP70-termelésének értékei

	I. csoport	II. csoport	p
Langhans-sejtek	2,0 (\pm 1,00)	2,7 (\pm 1,00)	0,27
Lymphocyták	1,6 (\pm 0,76)	2,5 (\pm 1,19)	0,008
Epitheloid sejtek	1,6 (\pm 0,79)	2,4 (\pm 1,15)	0,023
Ép tüdő sejtjei	1,5 (\pm 0,77)	2,2 (\pm 0,89)	0,015
HSP70 átlagérték*	1,5 (\pm 0,76)	2,5 (\pm 1,01)	0,003

A nem zárójelben lévő számok átlagértékek, amik a vizsgált sejtípus 20 mintában észlelt HSP70 immunhisztokémiai reakcióerősségeinek átlagai. A reakcióerősséget minden egyes betegnél 0–4-es skálán értékeltük. A zárójelben lévő számok a standard deviációt mutatják.

* A HSP70 átlagérték a granulomában és az ép tüdő sejtjeiben kapott HSP70-értékek átlagát jelenti

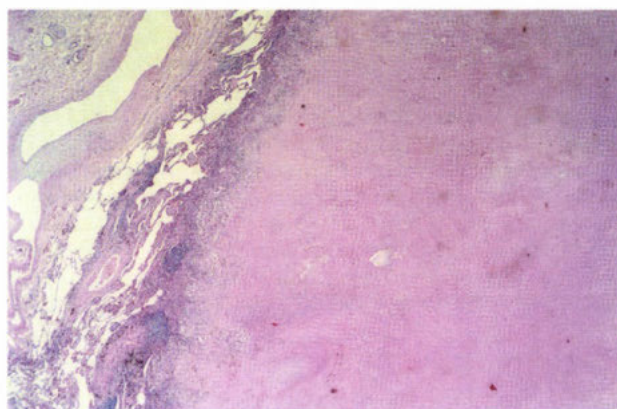
Kezeletlen esetekben a HSP70 átlagérték (2,5 \pm 1,01) szignifikánsan nagyobb ($p = 0,003$), mint az I. csoportban mért 1,5 (\pm 0,76), tehát a szervezetet ért sokkhatás magasabb szintű védekezést vált ki. Ezek alapján a HSP70-szint változása az antituberkulotikus kezelés hatásosságának nyomon követésére is alkalmas lehet.

Ha részleteiben vizsgáljuk a granulomát alkotó egyes sejtek HSP70-termelését, vagyis a fertőzésre adott válaszát, de úgy is fogalmazhatnánk, hogy a védekezésben történő részvételét, akkor a következő érdekességeket találjuk (4. táblázat). Hematoxilin-eozin festéssel a Langhans-sejtek az I. csoportban 17, a II. csoportban 19 tbc-s mintában voltak megfigyelhetők (1. táblázat). Az I. csoportba tartozó 17 Langhans-sejtet tartalmazó minta közül csak 3 (17,6%) mutatott HSP70-termelést, átlagosan 2,0 (\pm 1,00) értékkel, a II. csoportban a 19 Langhans-sejtet tartalmazó minta közül mind a 19 HSP70-et termelt, 2,7 (\pm 1,00) átlagértékkel. Az I. csoportban hematoxilin-eozin festéssel talált 18 epitheloid sejtet tartalmazó minta közül 17 (94,4%), a II. csoportban pedig mind a 20 (100%) HSP70-termelést mutatott. Az akut fertőzésnél kapott 2,4 (\pm 1,15) HSP70 átlagérték szignifikánsan magasabb volt, mint a krónikus fertőzésnél észlelt 1,6 (\pm 0,79).

A II. csoportban mind az ép tüdőben mért HSP70-érték, mind a granuloma HSP70 átlagértéke szignifikánsan magasabb volt mint az I. csoport hasonló értékei. (4. táblázat)

M. tuberculosis immunhisztokémia vizsgálata

Ziehl–Neelsen saválló festéssel az I. csoport preparátumából az esetek 30%-ában, a II. csoport szövettani mintájából 50%-ban tudtunk kimutatni *M. tuberculosis*. Ezzel szemben immunhisztokémiai vizsgálattal az I. csoportban a 20 közül 14 esetben (70%), a II. csoportban mind a 20 esetben (100%) igazolódott a baktérium jelenléte. Míg az összes Ziehl–Neelsen pozitív (40%) és negatív (60%) eset között szignifikáns eltérést nem találtunk ($p = 0,33$), addig az immunhisztokémiai vizsgálattal (IH) pozitív (85%) és negatív (15%) esetszámok között szignifikáns volt a különbség ($p = 0,02$). Az 1., 2. és 3. ábrán az immunhisztokémiai vizsgálat jelentőségét ábrázoljuk. Az 1. ábra a fibrocaseosus tüdőtuberkulózis átnézeti képét mutatja, mely alapján igazoltuk a tbc-t. A 2. ábra ugyanezen szövettani minta Ziehl–Neelsen-festéssel történt vizsgálatát mutatja. A saválló festéssel a kórokozót nem tudtuk kimutatni, így a tbc-s fertőzés



1. ábra: Fibrocaseosus tüdőtuberkulózis reprezentatív szövettani képe (HE, 112 \times)



2. ábra: Negatív eredményt adó Ziehl–Neelsen-festési reakció (112 \times)



3. ábra: *M. tuberculosis* immunhisztokémiai kimutatási reakció. A sötét pöttyök felelnek meg a kórokozó fali fehérjéjének (*M. tuberculosis*, En-Vision, 112 ×)

Ziehl–Neelsen negatívnak bizonyult. A 3. ábrán a szóban forgó minta immunhisztokémiai vizsgálatának eredménye látható. A barnás-feketés pontok a *M. tuberculosis* fali fehérjéjét jelzik, ami a *M. tuberculosis* jelenlétére utal.

Megbeszélés

A fertőzések, és egyben a tbc elleni védekezés szerkeázó módon nyilvánul meg az emberi szervezetben. A legismertebb és legjelentősebb a szerzett immunvédekezés, melynek sejtszintű elemzését végeztük el tüdő-tbc-s esetekben.

A tbc-fertőzésre adott immunválasz multifaktoriális. Kiemelkedően fontos szerepet tulajdonítunk a CD4 és CD8 T-lymphocyták által létrehozott sejtmediált védekezésnek, azonban az utóbbi időben az antitestek által szabályozott védekezés is a vizsgálatok homlokterébe került. A korábbi immunizálásból meglévő antitestek gyorsan hozzákötődnek a tbc-baktériumhoz vagy annak antigénjéhez, és Arthus-típusú reakciót indítanak el. Aktiválódik a komplementrendszer, az antigén-antitest reakció alapján megvalósul a korai macrophag-, a polymorphonuclearis neutrophil sejtek és lymphocytainfiltratio a tbc-baktérium környezetében.

Az aktivált macrophagok elpusztítják a tbc-baktériumokat, vagy akadályozzák szaporodásukat, fuzionálnak, és kialakul a Langhans-típusú óriássejt, majd létrejön a tuberkulotikus granuloma, melynek jelentősége a következő. 1. A T-lymphocyták és a macrophagok így képesek legjobban ellátni funkciójukat a *M. tuberculosis* ellen. 2. A *M. tuberculosis* közvetlen környezetében kialakult – az ép tüdőre káros – toxikus környezetet lezárja. 3. Megakadályozza a *M. tuberculosis* terjedését a tüdőből. A fertőzés korai szakában a granuloma belsejében CD4 sejtek találhatóak, amit CD8 lymphocyták vesznek körül. Nem tisztázott, hogyan kerülnek CD20 B-sejtek a granuloma belsejébe (9, 11).

Az eukaryota és prokaryota sejtek minden, a sejtet érő károsító hatásra, a sejt normális működésének fenntartását biztosító védő fehérje (stresszfehérje vagy hőszokkfehérje) fokozott termelésével válaszolnak. A hőszokkfehérjeválasz a ma ismert leguniverzálisabb reakciók egyike, és a HSP-k a törzsfajlás során leginkább megőrzött molekuláink közé tartoznak. (5, 7, 13). A hőszokkfehérjéket molekulásúlyuk alapján 4 nagyobb családba soroljuk: HSP90, HSP70, HSP60 és a kis molekulásúlyú HSP (sHSP). Minden családban több tag található annak alapján, hogy normális sejtalkotóként vannak-e jelen, vagy kiváltó stressz hatására termelődnek-e, illetve hogy a sejt mely szubcelluláris kompartmentjében található.

Az általunk vizsgált HSP70 az emberi sejtek fehérjeszintézisének lebontásának egyik fontos irányítója. Emellett egyes HSP70 altípusok csak stressz hatására termelődnek, és ekkor fejtik ki hatásukat a sejt normális működésének fenntartására. Ugyanez a HSP70 megtalálható a *M. tuberculosis*-ban is, és az emberi szervezetben antigénként szerepel (15). Anyagunkban a CD4+ T-helper sejtek gyakorlatilag állandó értékű immunreakciót mutattak a kezeltlen és a krónikus, antituberkulotikummal kezelt tbc-s fertőzésekben. Ebből arra következtethetünk, hogy a T-helper funkció mind az akut fertőzés elhárításában, mind a krónikus fertőzés elleni védekezés fenntartásában nélkülözhetetlen, kialakulása után állandó marad, de kissé kifejezettebb a korai, akut fertőzés esetén.

A CD8+ cytotoxicus T-sejtek jelenléte alátámasztja az irodalmi adatokat (9). Vizsgálataink szerint ezek a lymphocyták a granuloma külső részén helyezkednek el, tehát beépülésük későbbi, így anyagunkban a huzamosabb ideje fennálló tbc-s folyamatban, főleg az I. csoportban észleltük aktivitásukat.

A CD20+ B-lymphocyták a sejtvesztés védekezés T-lymphocytáinál kisebb számban festődtek, de gyakoriságuk a két csoportban szignifikáns eltérést nem mutatott. Ez azt igazolja, hogy a humoralis védekezés a kialakulás után állandó jellegű, de a tbc elleni védekezés elsősorban sejtszinten valósul meg.

Fontos megállapítást tehetünk a lymphocyták aktivitására vonatkozóan, a fertőzés által kiváltott HSP70-termelésük alapján. Ugyan az előzőekben láttuk, hogy a lymphocyták kvalitatív megoszlásban lényegesen nem térnek el a két csoportban, ugyanakkor a HSP70-termelés alapján mért aktivitásuk szignifikáns különbséget mutatott a friss fertőzéses és a krónikus tbc-s folyamatokban. A kezeltlen csoportban az összes lymphocyták HSP70-termelése 2,5 ($\pm 1,19$) volt, ami szignifikánsan magasabb ($p = 0,008$), mint az I. csoportban levő lymphocyták stresszfehérje termelésének mértéke ($1,6 \pm 0,76$). Tehát az I. csoportban számos lymphocyták készenléti-védő funkciójában van, azaz aktív védekezést csökkentett mértékben végez.

Kezelt esetekben (I. csoport) eltérést találtunk a Langhans-sejtek és az epitheloid sejtek HSP70-termelése között. A Langhans sejtek sokkal kisebb arányban mutatnak HSP70-festődést, mint az epi-

theloid sejtek. Az epitheloid sejtek HSP70-termelésének gyakorisága viszont nagyon közel állt a kezeletlen csoportban talált arányokhoz, tehát állandónak tekinthető. Így arra következtethetünk, hogy a *M. tuberculosis* phagocytálásának korai szakaszában kialakuló epitheloid sejtek aktívabban vesznek részt a baktérium semlegesítésében, mint a Langhans-sejtek. A granulómában a tbc baktérium őrzését végző Langhans-sejtek HSP70-termelésben megnyilvánuló védő funkciója a tbc-baktérium aktivitásának és fertőzőképességének függvénye lehet. Kezelt fertőzés esetén a Langhans-sejtek többsége (14/17, azaz 82,4%) ún. nyugalmi védő funkcióban volt, azaz HSP70-et nem termelt.

Az antituberkulotikus kezelés hatékonyságát és egyben a tbc-baktérium virulenciájának kezelés hatására létrejövő csökkenését jelzi az a tény, hogy a nem kezelt, II. csoportban szignifikánsan magasabb HSP70 értékeket találunk a lymphocytákban ($2,5 \pm 1,19$, ill. $1,6 \pm 0,76$ $p = 0,008$), az epitheloid sejtekben ($2,4 \pm 1,15$, ill. $1,6 \pm 0,79$, $p = 0,023$), a normális tüdőt alkotó, granuloma körüli szövetekben ($2,2 \pm 0,89$, ill. $1,5 \pm 0,77$, $p = 0,015$), mint a kezelt, I. csoport hasonló sejtjeinél. Ezek értékeiből számított HSP70 átlagérték is szignifikánsan magasabb volt ($1,5 \pm 0,76$, ill. $2,5 \pm 1,01$, $p = 0,003$) a II. csoportban. Nem volt szignifikáns az eltérés, de a II. csoportban magasabb HSP70-értéket találunk a Langhans-sejtekben ($2,7 \pm 1,00$, ill. $2,0 \pm 1,00$, $p = 0,27$).

Korábbi anyagunkban beszámoltunk 5 endobronchialis tbc-s esetünkről, akik szintén a kezeletlen csoportba tartoztak (4). Jelenlegi vizsgálatunk igazolja ezen körkép patomechanizmusát. Meglepő gyakorisággal, a II. csoportba tartozó 20 beteg 80%-ában találtunk tbc-s bronchusérintettséget, ami egyrészt az endobronchialis tbc kialakulásának, másrészt a fertőzés légutakon át történő terjedésének mechanizmusát mutatja. Ezt erősíti meg az igen nagy arányban észlelt satellit tbc-s granulomák jelenléte is. Az endobronchialis terjedés megakadályozására utal az, hogy mindkét csoportban 95%-ban találtunk BALT- (brochus-associated lymphoid tissue) hyperplasiát. Ez a bronchusnyálkahártyában levő lymphoid szövet felszaporodás a légúti fertőzés helyben történő megakadályozására irányul.

A klinikai és radiológiai kép alapján felmerülő tüdő-tbc diagnózisát a bakteriológiai tesztek pozitivitása alapján igazolhatjuk. A régóta használt Ziehl-Neelsen saválló festés szenzitivitása a jelenlévő baktériumszámtól függően 4,3–74% közötti (2, 6). A baktériumtenyésztés szenzitivitása 73%, specificitása 100% (14), de időtartama Löweinstein-Jensentáptalajon 6–8 hét, míg a BACTEC módszerrel folyékony táptalajon 2 hét. A molekuláris biológia fejlődésének köszönhetően a mycobacteriumokra jellemző, ismétlődő génszekvencia felhasználásával a baktériumkimutatás szenzitivitása, specificitása javult, és a meghatározás ideje is jelentősen csökkent. A nukleinsav-amplifikációs (NAA) módszer alkalmas a mycobacterium DNS- vagy RNS-szekvenciá-

jának meghatározására. Ismert a PCR (polimerase chain reaction) módszer, az E-MTD (enhanced Mycobacterium tuberculosis direct teszt). Az előbbi módszert felhasználó amplicon módszer szenzitivitása 42–95% a fertőzés súlyosságától függően, míg specificitása 98–100% körüli. A vizsgálat 3,5–6,5 órát vesz igénybe (12). Munkánkban a *M. tuberculosis* kimutatására egy egyszerű módszerrel kivitelezhető immunhisztokémiai eljárást mutattunk be. Minden kezeletlen esetben, és a kezelt esetek 70%-ban immunhisztokémiai módszerrel igazoltuk a tbc-baktérium jelenlétét.

Ezek alapján a baktérium kimutathatóságán túl azt a következtetést is le tudjuk vonni, hogy gyógyszeres kezelés ellenére a műtetre került tbc-s elváltozások 70%-a tbc-baktériumot tartalmazott. Ez azt jelenti, hogy gyógyszeres kezelés hatására a baktériumok száma szignifikánsan nem csökkent, de a kezelt csoportban megfigyelt alacsonyabb HSP70-szint alapján azt feltételezhetjük, hogy az antituberkulotikumok hatására a baktérium virulenciája mérséklődött.

IRODALOM: 1. *Canaday, D. H., Wilkinson, R. J., Li, Q. és mtsai:* CD4+ and CD8+ T cell kill intracellular M tuberculosis by a perforin and Fas/Fas ligand-independent mechanism. *J. Immunol.* 2001, 167, 2734-2742. – 2. *Clarridge, J. E., Shawar, R. M., Shinnick, T. M. és mtsai:* Large-scale use of polymerase chain reaction for detection of Mycobacterium tuberculosis in a routine mycobacteriology laboratory. *J. Clin. Microbiol.*, 1993, 31, 2049-2056. – 3. *Csermely P:* Stresszfehérjék. Sejtjeink ősi védekező mechanizmusa. Vince Kiadó, Budapest, 2001, 106-117 old. – 4. *Furák, J., Trojan, I., Szöke, T. és mtsai:* Surgical intervention for pulmonary tuberculosis: analysis of indications and perioperative data relating to diagnostic and therapeutic resections. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2001, 20, 722-727. – 5. *Garrido, C., Gurbuxani, S., Ravagnan, L. és mtsai:* Heat shock proteins: endogenous modulators of apoptotic cell death. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2001, 286, 433-442. – 6. *Gordin, F., Slutkin, G.:* The validity of acid-fast smear in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1990, 114, 10-25. – 7. *Kaufmann, S. H. E.:* Heat shock proteins and the immune response. *Immunol. Today*, 1990, 11, 129-136. – 8. *Magyar P:* Tüdőgümőkór. In *Légzőszervi betegségek*. Szerk.: Magyar P, Vastag P, Magyar Hivatalos Közlönynyomda, Lajosmizse, 1999, 205-230 old. – 9. *Saunders, B., Cooper, A. M.:* Restraining mycobacteria: Role of granulomas in mycobacterial infections. *Immunol. Cell. Biol.*, 2000, 78, 334-341. – 10. *Serbina, N. V., Flynn, J.:* CD8+ T cells participate in the memory immune response to Mycobacterium tuberculosis. *Infect. Immun.*, 2001, 69, 4320-4328. – 11. *Shigenaga, T., Dannenberg, A. M., Lowrie, D. B. és mtsai:* Immune responses in tuberculosis: antibodies and CD4-CD8 lymphocytes with vascular adhesion molecules and cytokines (chemokines) cause a rapid antigen-specific cell infiltration at site of bacillus Calmette-Guérin reinfection. *Immunology*, 2001, 102, 466-479. – 12. *Sioni, H., Musser, J. M.:* Molecular diagnosis of Mycobacteria. *Clin. Chemist.*, 2001, 47, 809-814. – 13. *Theodorakis, N. G., Drujan, D., Maio, A.:* Thermotolerant cell show an attenuated expression of Hsp70 after heat shock. *J. Biol. Chem.*, 1999, 274, 12081-12086. – 14. *Zahrani, A., Jahdali, A. H., Poirier, L. és mtsai:* Accuracy and utility of commercially available amplification and serologic tests for the diagnosis of minimal pulmonary tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*, 2000, 162, 1323-1329. – 15. *Zügel, U., Kaufmann, S.:* Role of heat shock proteins in protection from and pathogenesis of infectious diseases. *Clin. Microbiol. Rev.*, 1999, 12, 19-39.

(Furák József dr., Szeged, Thököly u. 20. 6726
e-mail: fj@surg.szote.u-szeged.hu)

A Renitec-család új tagja

A célértékek könnyebben elérhetőek

Nagyobb vérnyomás-csökkentő hatás¹

+ Az enalapril minden előnyével
+ Kényelmes, napi egyszeri adagolás



Szisztolés
vérnyomás



további 12 Hgmm csökkenés az enalaprilhoz* képest

Diasztolés
vérnyomás



további 7 Hgmm csökkenés az enalaprilhoz képest

Multicentrikus, randomizált, placebokontrollált, 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 vérnyomáscsökkenés 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 Magyarország KFT.
1123 Budapest, Alkotás út 50., Tel.: 224-8200, Fax: 224-8288

20 mg enalapril maleát + 6 mg hidroklorotiazid, MSD

Renitec® Plus 

Primer antifoszfolid szindróma és HELLP-szindróma együttes előfordulása

Veres Katalin dr.¹, Papp Károly dr.², Lakos Gabriella dr.³, Szomják Edit dr.¹, Szegedi Gyula dr.⁴ és Soltész Pál dr.¹

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, III. sz. Belgyógyászati Klinika, Intenzív Osztály (osztályvezető: Soltész Pál dr.)¹

Jósa András Kórház, Szülészet-Nőgyógyászati Osztály, Nyíregyháza (osztályvezető főorvos: Papp Károly dr.)²

Regionális Immunológiai Laboratórium (laboratóriumvezető: Sipka Sándor dr.)³
Országos Immunológiai Koordinációs Intézet (igazgató: Szegedi Gyula dr.)⁴

A szerzők antifoszfolid szindróma és HELLP-szindróma társulását ismertetik egy súlyos állapotba került fiatal terhes kapcsán. A súlyos praeclampsia miatt végzett terhességmegszakítás után a beteg állapota nem javult, az antifoszfolid szindróma újabb klinikai tünetei jelentek meg (alsó végtagi mélyvéna-thrombosis, ischaemiás opticuslaesio), valamint respirátor terápiát igénylő súlyos ARDS alakult ki. Az alkalmazott plazmaferézis, nagy dózísú intravénás immunglobulin, glucocorticoid, cyclophosphamid és antithromboticus kezelés hatására teljes gyógyulás következett be. Az irodalomban néhány eseti közlés található az antifoszfolid szindróma és a HELLP-szindróma együttes előfordulásáról. A szerzők legjobb tudomása szerint ez az első magyar közlés ezen ritka és érdekes társulásról, annak sikeres kezeléséről.

Kulcsszavak: antifoszfolid szindróma, HELLP-szindróma, antifoszfolid katasztrófa szindróma, plazmaferézis, nagy dózísú intravénás immunglobulin terápia

Primary antiphospholipid syndrome associated with HELLP syndrome in pregnancy. Authors report the case of a pregnant woman with antiphospholipid syndrome associated with HELLP syndrome. Pregnancy was terminated because of severe preeclampsia. However the patient's condition worsened. New symptoms of antiphospholipid syndrome developed (deep vein thrombosis, ischaemic optic laesion) and ARDS, therefore respiratory therapy was introduced. Plasmaphereses were performed concomitantly with high-dose intravenous immunglobulin, glucocorticoid, cyclophosphamide and anticoagulant therapy. She responded to the therapy well, and eventually recovered completely. There are only a few case reports about pregnancies complicated with the association of antiphospholipid syndrome and HELLP syndrome. To authors' best knowledge, this is the first Hungarian report about this rare and curious association and it's successful treatment.

Key words: antiphospholipid syndrome, HELLP syndrome, catastrophic antiphospholipid syndrome, plasmapheresis, high-dose intravenous immunglobulin treatment

Az antifoszfolid antitestek (lupus antikoaguláns, kardiolipin és β_2 -glikoprotein I elleni antitestek) IgG-, IgM-és IgA típusú autoantitestek, melyek anionos foszfolidok és ezekhez kötődő fehérjék ellen irányulnak, melyek nagy affinitással kötődnek az endothelhez és thrombocytákhoz kapcsolódó fehérjékhez. A kialakuló aktiváció thromboticus folyamatok irányába ható patofiziológiai folyamatokat indít

Rövidítések: APTI = aktivált parciális tromboplasztin idő; ARDS = felnőttkori respirációs distressz-szindróma; CAPS = antifoszfolid katasztrófa szindróma; CT = komputertomográfia; GOT = glutamát-oxalacetát-transzamináz; GPT = glutamát-piruvát-transzamináz; HELLP = haemolysis, emelkedett májenzimértékek, alacsony thrombocytaszám (haemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count); Hgb = hemoglobin; IgG/A/M = immunglobulin G/A/M; LDH = laktátdehidrogenáz; MRI = mágneses rezonancia vizsgálat; SLE = szisztémás lupus erythematosus; Thr = thrombocyt; UH = ultrahang; VDRL = venereal disease research laboratory

el az artériákban és vénákban egyaránt. Terhesség során az antitestek a placenta ereinek thrombosisát, vasoconstrictioját, a placenta nutritív funkciójának csökkenését idézik elő, mely folyamatok spontán vetélések és a magzatelhalások egy meghatározott csoportját okozzák. A szindróma egy súlyos, mintegy 60%-ban halálos kimenetelű variánsa az antifoszfolid katasztrófa szindróma (catastrophic antiphospholipid syndrome – CAPS), mely estén legalább három szervet érintő, multiplex thromboticus történések vezetnek együttesen a beteg halálához (2). A folyamat leggyakrabban SLE-ben fordul elő, de társulhat más autoimmun betegségekhez is, és leírták kialakulását primer antifoszfolid szindrómában, valamint tumorok esetén is (11).

A jelenleg érvényben lévő konszenzus alapján (13) az antifoszfolid antitestek terhességi patológiái vonatkozásai a következők:

A) Egy vagy több terhesség során, a morfológiailag normális magzat mással nem magyarázható halála a 10. terhességi héten vagy azon túl. A normális morfológiát ultrahang vagy a magzat direkt vizsgálata alapján mondhatjuk ki.

B) Morfológiailag normális magzat esetén koraszülés a 34. terhességi héten, vagy azon belül, súlyos praeclampsia vagy eclampsia miatt, vagy súlyos placentaelégtelenség kapcsán.

C) Három vagy több, mással nem magyarázható, egymást követő spontán abortus a 10. terhességi hét előtt, az anyai anatómiai és hormonális rendellenességek illetve az anyai és apai kromoszomális rendellenességek kizárása esetén.

Terhesség során fellépő, ismeretlen eredetű kórkép a HELLP-szindróma (haemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count), mely a terhesség életveszélyes komplikációja, praeclampsiaival vagy eclampsiaival szövődve. A HELLP-szindróma a terhesség 2. vagy 3. harmadában vagy post partum jelentkezik. Jellemző eltérések a haemolysis (LDH > 600 U/l), az emelkedett májenzimértékek (GOT, GPT > 50 U/l) és az alacsony thrombocytaszám (< 100 G/l). *van Pampus és mtsai* longitudinális vizsgálatában a betegek 6%-a halt meg, az átlagos életkor 36 év volt, multiparákban nagyobb volt a kialakulás kockázata, és a hypertonia incidenciája háromszorosra volt az e korhoz illesztett referenciapopulációhoz képest (8). A máj szövettani vizsgálata periportal koagulációs necrosist mutat, emellett fibrinhálalóval körülvett, élesen határolt bevérvázak észlelhetők, a májsinusokban fokális leukostasis van, a Kupffer-sejtek megduzzadnak, de nincs gyulladáshoz vezető infiltrátum és a hepatocyták zsíros transzformációja is hiányzik (12). A subcapsularis haematoma keringés összeomlást okozó májrupturához vezethet.

Esetismertetés

A 26 éves nőbeteg anamnézisében egy spontán abortus szerepel az első trimeszterben.

Második terhességének nyolcadik hetétől imminens panaszok miatt terheseológiai osztályos kezelése történt. Panaszai miatt intravénás, majd per os tocolystist alkalmaztak, ami mellett hamar tünet- és panaszmentes lett, UH-vizsgálattal a terhességi kornak megfelelő intakt graviditást észleltek. Rutin laboratóriumi vizsgálat során Wasserman-reakció pozitívítást találtak, ezért bőr- és nemibeteg gondozásba vették, a születendő gyermek védelme érdekében penicillinterápiában részesült. Gondozása során több alkalommal történt speciális antitestszűrés, mely mindvégig negatív maradt, így a Wasserman pozitívítást biológiailag specifikus pozitívitásnak véleményezték, de további antitest vizsgálatok nem történtek.

A 23. terhességi héten bizonytalan mellkasi panaszok, gyógszeresen egyre nehezebben befolyásolható hipertensio, fejfájás, szédülés és látászavar jelentkezett. Emellett LDH-és GPT-szintje emelkedett (745 U/l, illetve 132 U/l) thrombocytaszáma csökkent (99 G/l), valamint a vizeletben a fehérjeürítés fokozódott. A következő 24 órában jelentős progresszió következett be, a klinikai kép praeclampsiahoz társuló HELLP-szindrómának felelt meg,

így endotrachealis narcosisban császármetszés történt. A műtét során élő, éretlen fiú magzatot emeltek ki Apgar 3/5 értékkel.

A műtét után a beteget intenzív terápiás osztályon került megfigyelésre, ahol színes Doppler-vizsgálattal a bal vena femoralis communis területén thrombosit igazoltak, mely a vena iliaca externába is beteretjedt egy 4–5 cm-es szakaszon. APTI-kontroll mellett Na-heparin-kezelés indult, valamint centrális vénán keresztül parenteralis táplálás, antihypertensiv kezelés, anaemiája miatt transzfúziók, valamint expectorans adása, fizioterápia. Mindezek mellett állapota nem javult, LDH-szintje további emelkedést mutatott, GOT- és GPT-szintje is emelkedett volt, thrombocytaszáma tovább csökkent. Hasi UH és CT, mellkas-röntgenvizsgálatok történtek negatív eredménnyel. Echokardiográfia során jó bal kamra funkció, normális tágasságú szívüregek kerültek leírásra, kóros mennyiségű pericardialis folyadék nem volt. Kezelése során hipertensiója egyre nehezebben volt befolyásolható, papilloedema jelentkezett, hypertoniás érzelmességeket találtak. Intenzív osztályos kezelésének negyedik napján dyspnoeja fokozódott, a tüdők felett nedves zörejek jelentek meg, vérgázértékei romlottak, így parciális légzési elégtelenség miatt asszisztált gépi lélegeztetés indult.

A progrediáló klinikai kép a súlyos HELLP-szindrómához (LDH: 1119 U/l, GPT: 163 U/l, Thr-szám: 62 G/l, Hgb: 93 g/l) társuló, új tünetekkel súlyosbodó antifoszfolipid szindróma lehetőségét vetette fel, ezért a beteg átvételre került a DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinika Intenzív Osztályára. Átvételekor kombinált antitensiv terápiára is nehezen reagáló hipertensio, haematuria, proteinuria és a légzési elégtelenség tünetei domináltak. A légzési elégtelenség progrediált, ARDS alakult ki. Az antifoszfolipid szindróma további manifesztációjaként ischaemiás opticus laesio alakult ki.

Mellkas-röntgenvizsgálat a tüdőben mindkét oldalon transzparenciacsökkenést, mellkasi CT-vizsgálat jelentősen csökkent légtartalmú tüdőket, ARDS-nek megfelelő képet és kétoldali hydrothoraxot mutatott. Hasi CT hepatosplenomegaliát írt, és az uterus körül folyadék volt látható. Színes Doppler-vizsgálat során itt is leírásra került a bal oldali vena iliaca externa thrombosisa. A placenta szövettani vizsgálatával multiplex infarctusok igazolódtak (1. táblázat).

1. táblázat: Az antifoszfolipid szindróma klinikai manifesztációi betegünk kórtörténetében

Spontán vetélés első terhességének első trimeszterében Placentaris infarctusok a megszakított második terhesség placentájában
Alsó végtagi véna iliaca terjedő mélyvéna-thrombosis
Ischaemiás opticuslaesio

Immunszerológiai vizsgálatainkkal kevert típusú IgG/M antikardiolipin pozitívítást (128 GPLU/ml illetve 89 MPLU/ml) és szintén kevert IgG/M β_2 -glikoprotein I-ellenes antitestszint emelkedést észleltünk (62 SGU, illetve 291 U/ml). Ezek magyarázzák korábbi biológiailag fals pozitív VDRL-reakciókat, valamint egyértelműen igazolták az antifoszfolipid szindróma jelenlétét. Egyéb autoantitestek vizsgálata (DNS-ellenes, ENA-ellenes, SSA és SSA-ellenes antitestek) negatív tartományban voltak. IgM-szintje kissé emelkedett (2,64 g/l), komplement 3. és 4. faktor szintje normális, C-reaktív-protein-szintje magas (54,1 mg/l) volt. CD4 sejtszám aránya mérsékelten emelkedett (49%), magasabb CD3 sejtszám arányt észleltünk normális CD8 arány mellett. A CD56 sejtszám arány normális.

2. táblázat: A HELLP-szindróma laboratóriumi kinetikája a diagnózis felállításától a gyógyulásig

	1. nap	2. nap	3. nap	4. nap	5. nap	6. nap	7. nap	8. nap	14. nap
LDH (U/l)	745	911	1119	927	997	832	644	761	550
Hgb (g/l)	123	92	116	94	102	108	101	93	131
GOT (U/l)	119	163	150	119	229	186	99	94	27
GPT (U/l)	132	165	163	114	200	207	151	150	28
Thr (G/l)	99	86	62	64	80	85	141	158	314

LDH = laktátdehidrogenáz; Hgb = hemoglobin; GOT = glutamát-oxalacetát-transzamináz; GPT = glutamát-piruvát-transzamináz; Thr = thrombocytaszám

A respirátor terápia és intenzív támogató terápia mellett az antithromboticus kezelést folytattuk, heparin, majd kumarin és aszpirin kombináció került alkalmazásra. Plazmaferézis kezelést végeztünk, melynek során 3 alkalommal 40 ml/tskg plazma került eltávolításra. Nagydózisú intravénás immunglobulin terápiaként 100 g Humaglobin adtunk. A kezelés kezdetén pulzus szteroid terápiát kapott, majd plazmaferézis kezelési sorozatát 200 mg cyclophosphamid kezeléssel szinkronizáltuk. E terápia mellett állapota fokozatosan javult, az ARDS meggyógyult, légzési elégtelensége megszűnt. Laboratóriumi értékei a korábbi maximális értékekhez képest javuló tendenciát mutattak, LDH-értéke 1119 U/l-ről 550 U/l-re, GPT-értéke 207 U/l-ről 28 U/l-re, valamint GOT-értéke 229 U/l-ről 27 U/l-re csökkent, thrombocytaszáma 62 G/l értékről az élettani 314 G/l értékre emelkedett (2. táblázat). A beállított per os gyógyszerek (enalapril, metoprolol, chlorthalidone) mellett hazabocsátásakor normotensió volt. Haematúriája megszűnt, proteinúriája ++. Tekintettel az antifoszfolipid szindrómára, tartós kumarin- és aszpirin terápiára állítottuk be. Kétéves követése során végig panaszmentes volt, e terápia mellett újabb thromboticus esemény nem következett be. Az esetleges tünetmentesen bekövetkezett idegrendszeri thromboticus epizód kizárása végett elvégzett koponya-MRI organikus eltérést nem talált. Ezzel szemben laboratóriumi vizsgálatai során konzekvensen észlelhető igen magas titerben antikardiolipin IgG és IgM és anti- β_2 -glikoprotein I IgG és IgM antitestek jelenléte.

Megbeszélés

A HELLP-szindróma a praeclampsia igen súlyos formája, kialakulásának pontos háttere tisztázatlan. Az elérhető nemzetközi adatbázisban 7 közlésben 10 olyan eset került ismertetésre, melyben a HELLP-szindróma antifoszfolipid szindrómához társult vagy antifoszfolipid antitestek jelenlétével párosult. 1994-ben *Ornstein és Rand* vetették fel először a HELLP-szindróma és az antifoszfolipid antitestek esetleges összefüggését, felvetve a HELLP-szindrómát, mint egy új manifesztációját az antifoszfolipid szindrómának (5). *Segal és mtsai* Budd-Chiari-betegség képében megjelenő antifoszfolipid szindrómát diagnosztizált HELLP-szindróma és disszeminált intravasculáris coagulatio társulásával (9). *Alsulyman és mtsai* 3 esetet közöltek, melyek közül kettőben májinfarctus volt az antifoszfolipid szindróma manifesztációja (1). *Neuwelt és mtsai* közöltek először katasztrofális antifoszfolipid szindróma (CAPS) mellett megjelenő

HELLP-szindrómát (7). Japán szerzők is ismertettek kettős társulást (6), majd *Fehr és mtsai* SLE, antifoszfolipid szindróma és HELLP együttesét figyelték meg (4). A legutóbbi közlés *Sinha és mtsai* által 2002-ben ismertetett fatális csontvelőnecrosis és refrakter HELLP-szindróma esete, mely antifoszfolipid katasztrófa szindrómának megfelelő klinikai szituációt okozott (10). A sikeres kezelések csaknem mindegyike alkalmazta a plazmacsere kezelést, mely mellett nagydózisú intravénás immunglobulin, intravénás corticosteroid és cyclophosphamid terápiát alkalmaztak az antikoaguláns terápia mellett.

A HELLP-szindróma és az antifoszfolipid szindróma klinikai sajátosságai között, ha összefüggést keresünk, akkor a thrombocytopenia, a haemolyticus anaemia és a placentaris infarctusok emelhetők ki. A thrombocytopenia korábban az antifoszfolipid egyik klinikai sarokpontja volt, de az 1999-es konszenzus (13) hasonlóan az autoimmun haemolyticus anaemiához, a további vizsgálatokat igénylő klinikai entitások közé sorolja. Ezzel szemben az antifoszfolipid szindróma terhességi patológiai vonatkozásai egyértelműek, ezen autoantitestek placentát károsító hatásai megnyilvánulnak a placentaris erek thrombosisában, a trophoblastinvázió károsodásában, melyek a placenta nutritív funkciójának elégtelenségéhez vezetnek.

Az általunk ismertetett esetben egyértelmű, hogy az antifoszfolipid szindróma előzetesen már jelen volt (spontán vetélés, konzekvensen jelen lévő biológiai-fals pozitív VDRL-reakció), a HELLP-szindróma emellett, esetleg ennek talaján jött létre. A második terhesség alatt már a praeclampsia szakában két újabb antifoszfolipid antitest szimptóma jelent meg, a bal alsó végtagi mélyvéna thrombosis és az ischaemiás opticuslaesio. További, az antifoszfolipid antitestek patológiai szerepére utaló tény a szövettan által detektált placentaris infarctusok jelenléte. Laboratóriumi vizsgálataink kardirolipin- és β_2 -glikoprotein I-ellenes ellenanyagok egyidejű jelenlétét igazolták az antifoszfolipid szindróma patológiai hátterében.

A HELLP-szindróma gyógyulását is eredményező terápiás protokollunk lényegében az antifoszfolipid katasztrófa szindróma terápiás protokollja volt. Alkalmaztuk ezt azért, mert e hármas szervi manifesztáció közelíti a szindróma katasztrofális jellegét. Az agresszív plazmacsere kezeléssel az autoantitest-redukciót, a proinflammatoricus citokinek szintjének csökkentését végeztük, a nagydózisú intravénás immunglobulinnal az antifoszfolipid antitestek antiidiotípus gátlását céloztuk a párhuzamos T- és B-sejt-aktiváció-gátlás mel-

lett, valamint erőteljes immunszuppresszív kezelést alkalmaztunk glucocorticoid és cyclophosphamid adásával. Természetesen azonnali antithromboticus terápia is bevezetésre került a fentiekkel párhuzamosan (intravénás heparin, majd tartós kumarin és szalicilát).

A kezelés eredményeként a HELLP-szindróma tüneteivel látványosan javulni kezdtek, a haemolysis megszűnt, a májenzimek normalizálódtak, a thrombocytaszám az élettani szintre emelkedett. A respirátor terápiaival a kialakult ARDS is uralhatóvá vált, a beteg extubálhatóvá vált, majd teljes gyógyulás következett be. A hazabocsátást követő harmadik havi kontrollon már antitensív gyógyszereit csökkenteni lehetett, albuminuriaja is minimális volt. A fél év múlva, valamint 2 év elteltével elvégzett ellenőrző vizsgálataink során antitensív gyógyszerek nélkül is normotenziós, albuminuriaja nincs, ellenben konzekvensen kardiolipin és β_2 -glikoprotein I-ellenesantitest szintek mérhetőek.

A fiatal nőbeteg a kézirat leadását megelőző napokban jelentkezett klinikánkon azzal, hogy újabb terhességet szeretne vállalni, feladva a leckét, hogy milyen terápiás protokollt válasszunk egy olyan antifosfolipid szindrómás terhes harmadik terhessége során, akinél az antifosfolipid szindróma problematikája mellett a HELLP-szindróma jelentkezésének nagyobb valószínűségével is számolni kell.

IRODALOM: 1. *Alsulyman, O. M., Castro, M. A., Zuckerman, E. és mtsai:* preeclampsia and liver infarction in early pregnancy associated with the antiphospholipid syndrome. *Obstet. Gynecol.*, 1996,

88, 644-646. – 2. *Asherson, R. A.:* The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J. Rheumatol.*, 1992, 19, 508-512. – 3. *Bick, R. L., Baker, W. F.:* Antiphospholipid syndrome and thrombosis. *Seminars Thromb. Haemost.* 1999, 25, 333-350. – 4. *Fehr, T., Cathomas, G., Weber, C. és mtsai:* Foetal loss, liver necrosis and acute lupus erythematosus in a patient with antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus*, 2001, 10, 576-579. – 5. *Ornstein, M. H., Rand, J. H.:* An association between refractory HELLP syndrome and antiphospholipid antibodies during pregnancy, a report of 2 cases. *J. Rheumatol.*, 1994, 7, 1360-1364. – 6. *Nagayama, K., Izumi, N., Miyasaka, Y. és mtsai:* Hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome associated with primary anti-phospholipid antibody syndrome. *Intern. Med.*, 1997, 9, 661-666. – 7. *Neuwelt, C. M., Daikh, D. I., Linffot, J. A. és mtsai:* Catastrophic antiphospholipid syndrome: response to repeated plasmapheresis over three years. *Arthritis Rheum.*, 1997, 40, 1534-1539. – 8. *van Pampus, M. G., Wolf, H., Mayruhu, G. és mtsai:* Long-term follow-up in patients with a history of (H)HELLP syndrome. *Hypertens. Pregnancy*, 2001, 20, 15-23. – 9. *Segal, S., Shenhav, S., Segal, O. és mtsai:* Budd-Chiari syndrome complicating severe preeclampsia in a parturient with primary antiphospholipid syndrome. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 1996, 68, 227-229. – 10. *Sinha, J., Chowdhry, I., Sedan, S. és mtsai:* Bone marrow necrosis and refractory HELLP syndrome in a patient catastrophic antiphospholipid antibody syndrome. 2002, 1, 195-197. – 11. *Soltész, P., Szekanez, Z., Végh, J. és mtsai:* Catastrophic Antiphospholipid antibody syndrome in cancer. *Haematologia*, 2000, 30, 303-311. – 12. *Tsokos, M., Longauer, F., Kardosova, V. és mtsai:* Maternal death in pregnancy from HELLP syndrome. A report of three medico-legal autopsy cases with special reference to distinctive histopathological alterations. *Int. J. Legal. Med.*, 2002, 116, 50-53. – 13. *Wilson, W. A., Gharavi, A. E., Koike, T. és mtsai:* International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *Am. Coll. Rheumatol.*, 1999, 42, 1309-1311.

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

HUMAGLOBIN

Egyértelmű választás

Hazai önkéntes véradók plazmájából előállított vérkészítmény.

- Több mint szubsztitúció
- Hazai antigének legjobb felismerője
- Magas CMV ellenanyag titer (min. 25 U/ml)

Alacsony ár – magas minőség!

A vírus inaktiváció hőkezeléssel történik.
HCV-re nukleinsav amplifikációs technikával
(NAT, PCR) szűrt alapanyagból készül.



Részletes információért és az aktuális ajánlatért keresse a Human Rt. Orvostudományi és Marketing Főosztályát! Cím: 2100 Gödöllő, Táncsics M. u. 82.
Telefon: (28) 532-126, 532-127, 532-176, 532-173
Fax: (28) 432-043, e-mail: marketing@human.hu

Kórházak,
egészségügyi intézmények,
tudományos társaságok

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

15 sor terjedelmig
tértésmentesen közöljük
az Orvosi Hetilap előfizetői részére.

A pályázati hirdetések
ugyancsak térítésmentesek,
10 sor terjedelmig.

Az emlő core- (henger-) biopsziák kódolása: B1–B5

Kulka Janina dr.¹, Cserni Gábor dr.² és Péntek Zoltán dr.³

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. sz. Patológiai Intézet, Budapest (igazgató: Schaff Zsuzsa dr.)¹

Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat Kórháza, Patológiai Osztály, Kecskemét (osztályvezető főorvos: Lesznyák József dr.)²

Népegészségügyi Program, Mammográfiás Lakosságszűrés Albizottság Programvezető³

Az európai protokollokhoz igazodva, a magyar emlőszűrésben is elengedhetetlen a core-biopsziák helyes kódolása a kórszövettani leletekben. A fizikális vizsgálat, a mammográfiás és ultrahanglelet, valamint a citológiai lelet öt kategóriás kódolásához hasonlóan indokolt a core-biopsziás leletek hasonló kódolása, mert ez teremti meg annak a lehetőségét, hogy teljesen pontos összehasonlításokat tehessünk az egyes képalakító vagy morfológiai vizsgálatok eredményei között.

Az emlőszűrő centrumoknak megküldött protokoll első kiadásában hármas kódolás szerepel (HB1–3), amely nem teszi lehetővé a core-biopsziák részben szövettani, részben későbbi, a szövettani vizsgálat eredményétől függő, további teendők differenciálását. Túlságosan leegyszerűsíti a szövettani besorolást, nem tesz különbséget a normális szövet és a benignus elváltozások között, valamint a benignus és a malignitással gyakrabban asszociált elváltozások (pl. atípusos ductalis hyperplasia, complex sclerotizáló laesio) között, és végül arra sem ad lehetőséget, hogy a nehezen besorolható, a core-biopsziás mintából gyakran nem teljesen egyértelműen megítélhető elváltozásokat kódolni tudjuk.

Mindezeket előrebocsátva, az alábbiakban ismertetjük a B1–B5 kódolás részleteit, és az egyes kategóriák pontos meghatározását. Az alábbi kódolás a brit NHS BSP Guidelines for non-operative diagnosis of breast lesions (2001) című kiadványban megtalálható, és része lesz a revízió alatt álló Emlőszűrés Európai Protokollja (szerkesztés alatt, várható megjelenés 2003) kiadványnak is.

B1 Normális emlőszövet/élegtelen biopszia: Arra utal, hogy nincs egyértelmű kóros elváltozás. Bármilyen jellegű normális szövet esetén adekvát kategória. (Külön megjegyzés javasolt az emlő parenchymalis struktúráira és az esetleges kísérőjelenségekre, pl. mikrocalcifikációra vonatkozóan.) Ide sorolandó a műtermék miatt nem értékelhető minta is.

Példa: Egyes laesiók, pl. a hamartoma vagy a lipoma is ebbe a kategóriába kerülhetnek.

B2 Benignus elváltozás: Felismerhető jóindulatú elváltozás.

Példa: Ide tartoznak pl. a fibroadenoma, sclerotizáló adenosis, fibrocystás elváltozások, cysták, egyes papillaris laesiók, gyulladások. Ép/normális szövet is sorolható ide (pl. ha-

martoma, lipoma), ha a látott kép a képalakító által leírt eltérésnek megfelel. Az involúciós meszesedés is ide sorolható.

B3 Benignus, bizonytalan biológiai viselkedésű laesiók: Olyan benignus elváltozás része, amely közismerten emelkedett rizikóval társul, vagy ismert *in situ* vagy invazív emlőrákkal való gyakori együttes előfordulása.

Példa: Egyes papillaris laesiók (perifériás, multiplex vagy atípusos), sugaras heg/komplex sclerotizáló laesio, atípusos hámproliferációk (atípusos ductalis hyperplasia, atípusos lobularis hyperplasia). Ide sorolják a klasszikus *in situ* lobularis carcinomát, valamint a pyloid tumort is.

B4 Malignitásra gyanús: A látott elváltozások malignitás (*in situ* vagy invazív) gyanúját keltik, de nem lehet biztos diagnózist felállítani műtermék vagy borderline szöveti kép miatt.

B5 Malignus: A malignitás egyértelmű jeleit tartalmazó minta. Lehet a) egyértelmű *in situ* carcinoma, b) egyértelmű invazív carcinoma, c) olyan eset, ahol nem lehet biztosan megállapítani, hogy *in situ* vagy invazív carcinomáról van-e szó. Ha felmerül, hogy nem primer emlőrákról van szó, a lelet szövegében kell leírni. Az *in situ* kategóriába sorolt tumorok műteti anyagában invazív komponens igazolódhat a későbbiekben.

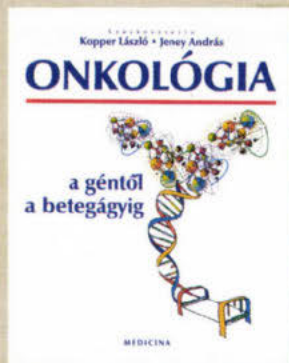
Ha a core-biopsziát mikrocalcifikáció miatt végezték, célszerű a specimen mammográfiás vizsgálat, a leletben ki kell arra térni, hogy jelen van-e a mikrocalcifikáció és milyen elváltozáshoz társul.

Az európai harmonizáció része az emlőszűrés protokolljainak egységesítése is. Az egységes fogalmak, definíciók és kódok alkalmazása elengedhetetlen ebben a folyamatban.

A kérdés fontossága készített arra, hogy a core-biopsziákkal kapcsolatos korszerű kódolást ismertessük, és bevezetését ajánljuk és kérjük a core-biopsziás gyakorlatban minél hamarabb. A közreadott magyar protokollt második kiadásában is már ez a kódrendszer szerepel majd, ennek megjelenésének időpontja azonban még nem ismert. Az öt kategóriás kódolás bevezetése minél előbb célszerű; optimális lenne, ha a szűrés következő negyedévi értékelésében már az ötös kódrendszer szerint lehetne összehasonlítani az egyes vizsgálómódszerek eredményeit.

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

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

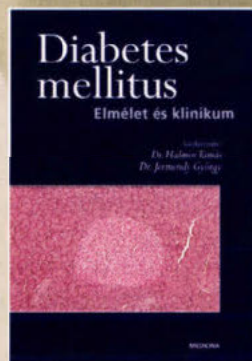
Harmadik, bővített, átdolgozott kiadás

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 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

Allergológia

Inzulininjekció helyi reakciója I-es típusú latexallergiához társulva. Roest, M. A. B., Shaw, W., Orton D. I. (Amersham Hosp., Amersham HP7 0JD, Anglia): *N. Engl. J. Med.* 2003, 348, 265-266.

A tisztított inzulinkészítményekkel egyre ritkábban tapasztalhatók allergiás jelenségek, s ha ezek mégis előfordulnak, tisztázásuk nem minden esetben könnyű.

Az angliai szerzők egy olyan 35 éves diabeteses nőbeteg esetén ismeretik, akinek újabb az inzulininjekció beadási helye körül viszkető, erythemiás és urticariás plaque-ok alakultak ki, és ezek 48 órán keresztül megmaradtak. A beteg Humulin I és Humulin S (Lilly) inzulint használt előretöltött penna és humán Monotard (Novo Nordisk) inzulint, amelyet az üvegből kiszívva latexmentes Microfine fecskendővel adtak be.

Nyomozva az esetleges allergizáló tényező után, elvégezték a szűrőanyagok bőrteszteket, amelyek pozitívak voltak a latex kesztyűk vizes púderezett oldatával és a kereskedelemben kapható latexoldatokkal. A bőrpróba akkor is pozitív volt, amikor az inzulint a dugóval ellátott üvegből szívták ki. Ez után összehasonlították 10 E humán Monotard inzulin adását subcutan módon latex nélküli fecskendővel úgy, hogy az inzulint tartalmazó üveg dugóján keresztül, vagy direkt az üvegből szívták ki. Erre 20 perccel az injekció beadása után ott jelent meg a viszkető erythema, ahol a dugón keresztül szívták ki az inzulint, a közvetlen üvegből való kiszívás után nem. A Novo Nordisk különböző inzulinjainak végzett próbák mind pozitívak voltak, amelyekben latexet tartalmazó dugó volt az üvegeken. Érdekes módon a beteg szérumszintje normális volt, de latexszel és protaminnal összehozott specifikus IgE tesztek is negatívak voltak. Az inzulint gyártók elmondták a szerzőknek, hogy a különböző cartridge-dugók butilgumit tartalmaznak, amelyhez szárított természetes gumilaxet adnak, míg az üvegdugók ugyancsak

butilgumiból készülnek, a külső részükön tartalmaznak természetes gumilaxet. A szintetikus butilgumik nem jelentenek kockázatot a latexérzékeny egyénekre, de ha természetes gumilaxet adnak a dugóhoz, akkor az ilyen allergiás reakciókra számítani kell. A továbbiakban a beteg latexmentes dugójú inzulinos üveget használt és azután nem jelentkeztek injekciós problémák.

Elképzelhető, hogy az irodalomban eddig közölt inzulininjekciós reakciók jelentős része a természetes gumitartalmú dugókkal való érintkezés miatt latexreakcióként jött létre. Ezért célszerű ezeken a betegeken intradermalis latexreakció elvégzése is.

Iványi János dr.

Vatta a fenyőfákon. Rolla, G. és mtsai (Allergologia Ospedale Maurizio Umberto I, Largo Turati 62, 10128 Torino, Olaszország): *Lancet*, 2003, 361, 44.

A torinói szerzők egy olyan 54 éves férfi beteg kórrajzát ismertetik, aki 2000 decemberében került sürgősséggel felvételre intézetükbe. A beteg elmondta, hogy karácsonyi díszítésként fenyőtobozokat és ágakat gyűjtött egy fenyőerdőben, ahol az ágakon vattaszerű képződményt is látott, s ezekhez hozzá is ért. Arcduzzadás lépett fel az érintés után 15 perccel, majd nehézlégzés és ájulásszerű érzés. Felvételekor szapora szívűködést, 70 Hgmm-es systolés vérnyomást, 90%-os oxigénszaturációt találtak, ami miatt 100%-os oxigénbelégzést kezdtek. A beteg arca diffúzan erythemás volt, ajkain és szemhéján angiooedémát észleltek. Az aggasztó jelek miatt azonnal adrenalint kapott 2 alkalommal intramuscularisan, gyors intravénás fiziológiás sóoldatot, 250 mg methylprednisolont, továbbá porlasztott salbutamolt, valamint antihisztaminoként chlorpheniramin.

A beteg állapota gyorsan javult, 4 óra múlva teljesen rendbejött csekély urticariától eltekintve, amely miatt még egy hétig szedették vele az antihisztaminokészítményt. Ekkor kérdezték ki részletesen a beteget, aki el-

mondta, hogy semmiféle gyógyszert korábban nem szedett, rovarcsípésre nem emlékezett, a fenyőágak gyűjtése előtt a szokásos reggelijét fogyasztotta el. A szokásos allergénekre végzett szűrőanyagok bőrtesztek negatívak voltak, eosinophiliája sem volt, az IgE-szint is normális határokra esett. Korábban, ugyanazon év tavaszán volt még 2 urticariás epizód, ezt a beteg az ugyanabban a fenyőerdőben szedett gombák evéséből származtatta.

A beteg által említett vattaszerű képződményről kiderült, hogy az egy Thaumetoea pytiocampa („körmeneti” hernyó) szőrzetéből kialakított hernyófészek volt, amelynek kivonataival és a beteg szérumával in vitro az allergiás reakciót valószínűsítették. 2 évvel később „vattamentes” fenyőág szedésére semmiféle allergiás reakciót nem észleltek. Az eset legfőbb tanulsága az, hogy allergiás jelenségek esetén a legkörültekintőbb kórelőzményfelvételre van feltétlenül szükség.

Iványi János dr.

Diabetológia

Adiponectin és védelem a 2-es típusú diabetes mellitus kialakulásával szemben. Spranger, J., Kroke, A., Möhlig, M és mtsai ([Dr. Joachim Spranger] Department of Clinical Nutrition, German Institute of Human Nutrition Potsdam, Arthur-Scheunert Allee 114-116, 04558 Bergholz-Rehbrücke, Németország e-mail: spranger@mail-dife.de): *Lancet*, 2003, 361, 226-228.

Az adiponectin egy adipocytából származó fehérje, amely nagy mennyiségben a zsírszövetben található, gyulladáscsökkentő és inzulinrezisztencia ellen ható tulajdonsággal rendelkezik. A diabetesre való hajlam öröklődésének helye a 3q27 humán kromoszómán van, ahol az adiponectin gén is megtalálható. Állatkísérleteken alapuló eredmények alapján a csökkent adiponectin mennyiség 2-es típusú diabetes mellitus kialakulásához vezethet, míg a viszonylag magas

adiponectinszint megelőzheti a betegség kialakulását.

A kutatócsoport 27 548 35–65 év közötti személy adiponectin szintjét vizsgálta. Összefüggést kerestek arra, hogy a plazma adiponectin mennyisége összefüggésbe hozható-e a 2-es típusú diabetes mellitus kialakulásával, vagy attól függetlenül. A vizsgálat során figyelembe vették a nemet, életkort, testtömegindexet, dohányzást és minden olyan faktort, ami a betegség kialakulásával összefüggésbe hozható.

Az eredmények alapján megállapították, hogy azoknál a személyeknél, akiknél a kontrollcsoporthoz viszonyítva a plazmában található adiponectinkoncentráció alacsonyabb volt, [átlag 5–34 µg/ml (SD 3–49) vs. 6–87 µg/ml (4–58), $p < 0,0001$] később kialakult a 2-es típusú diabetes mellitus. A magas adiponectinkoncentrációnál lényegesen kisebb arányú volt a betegség kialakulása. A nőknél általában magasabb adiponectinkoncentrációt mértek, mint a férfiaknál ($p < 0,0001$). Annak érdekében, hogy a nemek közötti eltérést tisztázzák, számításokon alapuló modellt alkalmaztak. Ennek eredményeként, a nők magasabb adiponectinszintje enyhén nagyobb rizikót jelentett, mint a férfiaknál (kalkulációs érték: 1,0, 0,5, 0,4 és 0,3 nőknél, férfiaknál: 1,0, 0,6, 0,5 és 0,4).

A vizsgálatból levonható következtetések szerint az adiponectinnek rendkívül fontos szerepe van a 2-es típusú diabetes mellitus kórtanában. Úgy tűnik, hogy az adiponectin mennyisége indikátorként használható a már jól ismert és elfogadott jellemzők mellett a 2-es típusú diabetes mellitus diagnosztikájában. Feltételezések alapján az adiponectin szerepet játszik az inzulinrezisztencia kialakulásában és a β -sejtek funkciójában.

Kartrastzi Mariann dr.

Az elhízás és a 2-es típusú diabetes japán betegekben. Sone, H. és mtsai (Dept. of Intern. Med., Instit. of Clin. Med., Univ. of Tsukuba, Tsukuba, Ibaraki 305-8575, Japán): *Lancet*, 2003, 361, 85.

Közismert, hogy a 2-es típusú diabetes az elhízott egyékekben gyakrabban fordul elő, és bizonyos etnikumok körében (a Csendes-óceáni szigeteken élők, valamint a Pima indiánok) ez különösen jellemző. Olyan nagy populáción végzett vizsgálat eddig még nem történt, amelyik összehasonlította volna különböző etnikumhoz tartozó elhízottak 2-es típusú diabetesre utaló adatait.

A japán szerzők vizsgálatukban a fehér fajhoz tartozó angliai és a sárga fajhoz tartozó saját 2-es típusú diabeteseseiket hasonlították össze. Az angliai adatokat az UKPDS tanulmány 2015, 2-es típusú diabeteses magában foglaló csoportjából vették, őket hasonlították össze a japán diabeteses szövődmény tanulmányban (JDACS) szereplő 2205 betegével. A 2 csoportba tartozó diabetesesek klinikai jellemzőikben (életkor, HbA_{1c} koncentráció, betegségstartam) nem mindenben tértek el egymástól, viszont a BMI-érték az angliai betegek között jóval magasabb volt, mint a japánokban (29,4 vs. 23,1 kg/m²). Az angliai diabetesesek éhomi vércukra 8,14, a japánoké 8,75 mmol/l volt, ezzel szemben a HbA_{1c} értéke az angliaiak körében volt magasabb (7,9 vs. 7,7%). A vizsgált lipidszintekben jelentősebb eltérés a 2 etnikum között nem volt. Az angliai vizsgálat 9 éven keresztül tartott, a japán ellenőrzés 6 éven keresztül. Ami a magasabb BMI-értéket illeti, fehérek között ez jelentős különbséget mutat a nem diabetesesekhez viszonyítva. Japánban viszont a diabeteses betegek BMI-értéke nem különbözik a nem diabetesesekétől.

A BMI-ben észlelt jelentős különbség magyarázatára biztos megállapítás nincsen, de az eltérő inzulinszekréciók és szenzitivitás oka lehet mindezeknek. Sajnos, az UKPDS tanulmányban csak induláskor volt plazmainzulin-koncentráció mérés, a későbbiekben nem, így ezt összehasonlítani nem lehet a japánokéval. Nem nagyon, de az angliai betegek között a systolés vérnyomás és a trigliceridkoncentráció magasabb volt, mint a japánok között, s ez egybevetve az angliai betegek alacsonyabb éhomi glukózkoncentrációjával és a magasabb HbA_{1c} -értékével arra utalhat, hogy az angliai betegek között jóval több postprandialis hyperglykaemia fordulhatott elő, mint a japánok között. Erről viszont ismert, hogy a cardiovascularis betegségek egyik független kockázati tényezőjeként jön szóba. Magyarázat lehet ez a jelenség arra, hogy a fehér diabetesesek között magasabb a cardiovascularis szövődményeknek incidenciája, mint a kelet-ázsiai diabetesesek körében.

Iványi János dr.

Az orális glukóztolerancia teszt szerepe. Winter, W. E. és Schatz, D. (Univ. of Florida, Gainesville, USA): *Medscape*: (www.medscape.com/viewarticle/44803?mpid9137)

Az orális glukóztolerancia teszt OGTT fontos szerepet kaphat a diabetes diagnózisában, valamint a praediabetes és a terhességi diabetes szűrésben.

Az Amerikai Diabetes Társaság ajánlása (Diabetes Care, 2003, 26, S5–20.) szerint ketózis és kóma hiányában a diabetes diagnózisa a következő három közül kettőnek a fennállásán alapul: magasabb éhezési érték (126 mg/dl és e felett), vagy OGTT után emelkedett (200 mg/dl és e feletti) kétórás érték, vagy 200 mg/dl és e feletti napközbeni vércukorszint. Ezen kritériumok bármely kombinációja diagnosztikus értékű. Ha az éhomi szint 126 mg/dl felett van, a terheléses vizsgálatot ne végezzük el.

Ésszerű, ha előbb egy random plazmaglukóztól mért értékkel rendelkező személyen. Ha ez 200 feletti, másnapra éhezési állapotban vegyünk vért: ha ebben 126 felett van a vércukor, két adat igazolja a diabeteset. Ha az éhomi szint normális, akkor 75 g glukózt legalább 3 deciliter vízben feloldva igyon meg a személy 5 percen belül, 3 napos 100–150 g/nap szénhidrátfogyasztást követő 12 órás éhezés után. Vérvétel a cukoroldat ivása előtt és pontosan 2 óra múlva. Legfeljebb vizet ihat, de ne dohányozzék, kávét ne fogyasszon, gyógyszert ne vegyen be aznap előtte a beteg. A gyermekek 1,75 g/kg, maximum 75 g-mal terhelendők.

Praediabetest diagnosztizálunk, ha az éhomi érték 110 és 125 mg/dl között van és/vagy ha a kétórás érték 140 és 199 közé esik (zavart cukoranyagcsere), és nincs a fentiek szerint diabetes. A diabetes kifejlődését e személynél a nem farmakológiai beavatkozás (testsúlycsökkenés és rendszeres testmozgás) 58%-ban kivédi, míg a metformin csak 31%-ban (N. Engl. J. Med., 2002, 346, 393–403.).

A szűrésre (Diabetes Care, 2003, 26, S21–24.) az éhomi, vagy az ADA 2001-es ajánlása szerint az OGTT-érték használható. A 45 év feletti felnőtteket 3 évente, a veszélyeztetetteket (obesitas, családi diabetes, alfa-lipoprotein-szint alacsony, triglicerid magas, hypertóniás, zavart éhomi vagy terheléses cukorérték, etnikai hajlam, terhességi diabetes vagy big baby születe) a 30. életévtől ajánlatos szűrni. Az OGTT érzékenyebb mutató, mint az éhomi cukorszint.

A terhesség alatti szűrésre módosított protokollok is szóba jönnek (Diabetes Care, 2003, 26, S103–105.): 50 g glukóz után egy órával a 140 mg/dl és e feletti érték, vagy 100 g glukóz után a 3 órás értékek (határértékek: éhomi 95, egyórás: 180, kétórás: 155, háromórás 140 mg/dl). Ha az éhomi e felett van, ez diagnosztikus, egyé-

ként ha bármelyik két érték ezek felett van, az megerősíti a gestatiós diabetes diagnózist. Alternatíva a 75 g-mal végzett kétórás teszt, az előbbi határértékekkel, de erről kevesebb az adat.

Apor Péter dr.

Diagnosztikai kérdések

Könyvű meglátni, de megtalálni annál nehezebb. Reilly, B. M., Clarke, P. és Nikolinakos, P. (Rm, 2129, 1835 W. Harrison St., Cook County Hosp., Chicago, IL 60612, USA): N. Engl. J. Med., 2003, 348, 59-64.

A folyóirat 2003-as első számában a chicagói szerzők klinikai problémamegoldó esetet ismertettek, és részletesen elemzik azokat a differenciál-diagnosztikai nehézségeket, melyek megoldása végül is a helyes diagnózishoz vezetett.

Egy 46 éves Fülöp-szigeti nőről van szó, akinek jelentősebb korábbi megbetegedése nem volt. Aktuális panasza 3 hónapja kezdődtek fáradtságérzéssel, testében diffúz fájdalommal, valamint 4,5 kg-os súlyvesztéssel. Közvetlen előzményében sem láz, izzadás, vagy köhögés nem szerepelt. Chicago városát nem hagyta el, nem dohányzott és gyógyszereket sem szedett. Családi kórelőzménye is negatív.

Vizsgálatakor a sápadtságon, az orthostaticus hypotonián és a felkar, az első mellkas és az alsó csigolyák nyomásérzékenysége kívül jellegzetesebb eltérést nem találtak. A vércép adatai is rendben voltak nagyjából, kivéve az 5,6%-os reticulocytaszámot, valamint a 8 g/dl-es Hgb-értéket. A vérkémiai vizsgálatok jelentősebb veseműködés-beszűkülésre utaltak, a szérumkalciumszint 3,3 mmol/l volt, a foszfátszint 1,2 mmol/l. A szérum összfehérje értéke normális volt, az albuminszint is. Az ún. májműködési próbák, a mellkas radiológiai vizsgálata, valamint a vizelet nem mutatott eltérést. Elsődlegesen myeloma multiplex lehetősége vetődött fel, fiatalabb kora ellenére is. Az alacsony Hgb és a reticulocytaindex inkább csökkent csontvelőműködésre utalt. A kóros veseműködési értékek praerenalis azotaemia mellett szóltak, obstruktív uropathia lehetősége is felvetődött. A feltételezett myeloma multiplexen kívül más malignus tumor irányában is történtek vizsgálatok, de sem a medence, sem a mellkas vizsgálata nem mutatott elté-

rést, tápcsatornavérzésre utaló adatokat nem találtak. Folyadékpótlás hatására a beteg tenziója és a kóros veseműködési paraméterek is rendeződtek. Változatlan maradt azonban a szérumkalciumszint, e mellett a mellékpajzsmirigyhormon-szint a normális tartományban volt. A különböző csontokról készített vizsgálatok multiplex lyticus laesiót mutattak és az első háti, valamint a 4. ágyéki csigolyán compressió fracturát találtak. Intravénás pamidronatra a kalciumszint normalizálódott.

Továbbgondolva az eddigi adatokat, a test különböző helyeiről CT-vizsgálatokat végeztek, ezek eredménye újat nem mutatott. A csontvelő vizsgálat sem mutatott különösebbet, a kép nem volt jellemző myeloma multiplexre. Az immunglobulinok közül az IgM szintje 29 mg/dl (jóval a normális szint alatt). A beteg panasza változatlanok voltak, gyengesége fokozódott, fokális neurológiai eltérést ekkor még nem találtak. A szérum és vizelet ismételt elektroforitikus vizsgálata normális volt, az ismételt csontvelővizsgálat sem derített ki kóros eltérést. Eddig tehát nem tudták a kezdetben is feltételezett myeloma multiplexet, sem egyéb tumort igazolni.

A beteg panasza (elsősorban a fájdalmak és a gyengeségérzés) fokozódtak, hozzájuk dyspnoe is társult, s a beteg lázas lett. Radiológiai vizsgálattal mindkét alsó tüdőmezőben foltozatos infiltrációkat írtak le, hemokultúrák, tuberculin teszt és a mellékpajzsmirigyhormon ismételt vizsgálata ekkor is normális volt. Intravénás sóoldatot, ceftriaxon és erythromycin antibiotikumot, mosott vörösvértesteket, pamidronatot és az egyre elviselhetetlenebb fájdalmak miatt morfiomot kapott. A beteg állapota átmenetileg ismét rendeződött, de végleges diagnózis még mindig nem volt. A rövid ideig tartó javulás után újabb állapotromlás következett, a jobb humerusban patológiás fractura alakult ki. Onkológiai konzílium már egyéb, a beteget megterhelő vizsgálatokat nem tartott szükségesnek, a kezdetben felmerült myeloma multiplex lehetőségét újból felvetette. Közben a beteg mindkét lábában is fokozódó gyengeségérzésről kezdett panaszkodni. Bár kifejezett neurológiai eltérést nem találtak, laminectomia, foraminectomia történt, és a 4. lumbalis csigolyából célzott biopsziát végeztek. A kenet zsúfolva volt plasmasejtekkel, az immuncitokémiai festés kappa-típusú immunglobulin könnyű lánc eltérésre utalt. Intravénás dexamethason és 4 ciklusban adott vincristin és doxorubicin hatására je-

lentős szubjektív és objektív javulás következett be.

A nem secretoros myeloma diagnózisának felállítása komoly nehézségeket jelentett.

Iványi János dr.

Dietetika

Higany és egészség. Bolger, P. M. és mtsai (Food and Drug Administration College Park, MD 20740 USA): N. Engl. J. Med., 2002, 347, 1737-1738.

A Hg, főként a Hg-metilát (HgM) az egész világon súlyos humán toxikológiai probléma. A HgM-et tartalmazó halak mérgező tulajdonságát először Japánban figyelték meg. A mérgezés idegrendszeri hatásai a paraesthesiától a látás-, hallászavarig terjednek, néhány esetben coma és halál is előfordult. Toxikus hatással azon halfélék fogyasztásakor kell számolni, melyek HgM-tartalma meghaladja a 10 ppm mennyiséget. Kevesebb, átlagosan 0,12 ppm HgM – a környezeti hatások következtében – minden tengeri halban megtalálható, ez a mennyiség azonban nem okoz károsodást.

A hal fogyasztásával járó potenciális veszélyekkel szemben állnak a táplálékként fogyasztott halnak az egészség megőrzésében kifejtett kedvező tulajdonságai. Jelenlegi ismereteink szerint nem ajánlott az átlagos HgM felső szintjét meghaladó mennyiséget tartalmazó halak fogyasztása terhes nőknek, szoptató anyáknak, reprodukív korú, még nem szült nőknek, fiatal gyermekeknek. Az USA-ban kereskedelmi forgalomban kapható halak közül a nem ajánlott csoportba tartoznak a hosszú életű, a táplálkozási lánc felső részén lévő halak: a kardhal, királymakréla, cápa, nyelval. A felsorolt embercsoportok veszélyeztetettsége azért fokozott, mert a HgM mérgező hatását fejlődő idegrendszerre fejti ki.

Az FDA alacsony HgM-tartalmú tengeri halak kiegyensúlyozott fogyasztását ajánlja. A hal aktuális HgM-tartalmán kívül tekintetbe kell venni a mennyiséget és a fogyasztás gyakoriságát is. Heti 340 g kevés HgM-t tartalmazó hal fogyasztása még terhes, vagy terheség előtt álló nőknek is megengedett. E javaslat egybeesik az Amerikai Kardiológus Társaságnak a halfogyasztásra vonatkozó, egészségmegőrző ajánlásával.

Nem tisztázott, hogy a világszerte népszerű tonhal mennyire biztonságos táplálék. Nincsenek adatok a

gyermek életkora, testsúlya alapján ajánlható mennyiségre. A javaslatok kialakításához monitorvizsgálatok szükségesek, beleértve a vér-, haj- és köröm HgM-tartalmának nagyobb populáción történő megállapítását.

Holländer Erzsébet dr.

Higany és a coronaria-szívbetegség kockázata férfiakon. Yoshizawa, K. és mtsai (Department of Nutrition, Harvard School of Public Health, Boston, USA): *N. Engl. J. Med.*, 2002, 347, 1755-1760.

A Hg-klorid fokozza az atherogenesisben fontos szerepet játszó LDL oxidációját. Finn szerzők összefüggést találtak a halfogyasztás, a haj Hg-tartalma és a coronaria-szívbetegség (CHD) kockázata között.

A CHD és a hipertónia rizikóját a kadmium is növeli. Állatkísérletekben Hg hatására megváltozik a kadmium eloszlása és retenciója, ami a két elem interakcióját valószínűsíti. A szeléniumról viszont kiderült, hogy antagonizálja a Hg egyes mellékhatásait.

A szerzők egészségügyi foglalkozású (fogorvos, állatorvos, optikus, gyógyszerész, osteopathiával foglalkozó orvos), 40-75 éves férfinn vizsgálták a köröm Hg-tartalma és a CHD összefüggését, valamint a Hg és a kadmium, ill. szelénium interakcióját. A vizsgált személyek diétás és foglalkozási Hg-expozíciónak voltak kitéve.

A megfigyelés kezdete 1986, befejezése 1992 volt. Az értékelésben 470, a vizsgálati idő alatt fatális és nem fatális myocardialis infarctuson, coronaria bypass műtéten és percutan transluminális angioplasticán átesett, ill. 470 kontroll-, coronariaeseménytől mentes, hasonló korú, foglalkozású és dohányzási, táplálkozási szokásokkal jellemzett személy szerepelt. A táplálkozási kérdőíves módszerrel, 2 évenként tájékoztottak.

A Hg, kadmium és szelénium koncentrációját az öregujról származó körömmintában neutronaktivációs módszerrel, a vizsgálat kezdetén határozták meg. A Hg a köröm növekedése során beépül, és egy évig kimutatható.

A halat fogyasztó személyek körömmintájában magasabb Hg-koncentrációt mértek, mint a halat nem fogyasztókéban. A megbetegedett és a kontrollcsoporton belül is a legmagasabb Hg-tartalmat fogorvosokban észlelték. Az életkor, dohányzás és más kockázati tényezők szerint csoportosított személyeken nem találtak

összefüggést a Hg-koncentráció növekedése és a CHD-kockázat között.

A köröm Hg-koncentrációja és a CHD összefüggésének hiányát magyarázhatja, hogy a Hg-tartalom nem megfelelően tükrözi a Hg tartós bevitelét, bár a halfogyasztás és a körömben mért Hg-mennyiség között szoros párhuzam mutatkozott.

A halak n-3 zsírsavtartalma nem befolyásolta a CHD kockázatát, ill. nem ellensúlyozta a Hg hatását. Nem észleltek különbséget a hetente 1-2-szer halat fogyasztók és a hetente 5-6-szor halat evők szívbetegség-incidenciája között sem. Finn vizsgálatok ezzel ellentétes eredménnyel zártak: a hal fogyasztása és a CHD között pozitív összefüggést találtak a körömben a fenti vizsgálatokkal egyező, vagy alig kisebb Hg-koncentrációja mellett. Az eltérés magyarázata a halak összetételének, vagy egyéb kockázati tényezőknek a különbözősége lehet.

A halban előforduló Hg döntően HgM, a fogorvosok elemi Hg hatásának vannak kitéve. A Hg mindkét formája felszívódik, toxikus, de cardiovascularis hatásuk feltételezhetően különbözik. A szerzők ezzel magyarázzák a fogorvosokban észlelt CHD-gyakoriság nem szignifikáns fokozódását. Magas Hg-koncentráció mellett mért alacsony szelénium-, ill. magas kadmiumszint a CHD-rizikót nem növelte.

Holländer Erzsébet dr.

Endokrinológia

Egy beteg, akinek glukagonszerű peptid-1-et és szomatosztatin kiválasztó tumora hypoglykaemiát és diabetet okozott. Todd, J. F. és mtsai (Endocrine Unit., Imperial College Faculty of Med., Hammersmith Hosp., London W12 ONN, Anglia): *Lancet*, 2003, 361, 228-230.

A glukagonszerű peptid-1 (GLP-1) olyan inzulinotrop hormon, amelyik az intestinalis mucosában szintetizálódik normális körülmények között, és felelős a glukózhomeostasisért és étkezés után a keringésbe jutva meg-növeli az inzulinsekreciót. E tulajdonságai figyelembevételével is közlik a londoni szerzők egy 45 éves nőbeteg részletes kórrajzát, az elvégzett neuroendokrinológiai vizsgálatokat és az azokból levonható következtetéseket.

A beteg 7 hónappal korábban kezdett szédülésről és izzadásról panasz-

kodni. Ezek a tünetek cukortabletta elfogyasztása után oldódtak. Otthon többször vércukor-ellenőrzésre került sor, a mért értékek 1-30 mmol/l között ingadoztak. 75 g cukorral végzett per os terheléskor az éhomi vércukor 8,1 mmol/l volt, 2 óra múlva viszont az említett tünetekkel együtt 1,9 mmol/l-es értéket mértek. Az asz-szonynak ekkor metformint és guar-gumi-készítményeket javasoltak, de a vércukor-ingadozás továbbra is igen jelentős volt, és a hypoglykaemiásnak jelzett értékek idejében mindig az említett tünetek is jelentkeztek.

Első lépésként 72 órás éhezéssel kizárták az insulinoma fennállását, mert a tartós éhezést nem követte hypoglykaemia, sőt a vizsgálat befejeztével a glukózérték 7,8 mmol/l volt. Utána egy órával étkezésre 1,8 mmol/l-es hypoglykaemiás értéket mértek. A plazma inzulin- és C-peptid-szintje ugyanekkor enormisan magas volt. A vizeletben nem találtak sulfonyleureát. Megnézték a szomatosztatin és kromogranin B éhomi értékét is, előbbi sokszorososan növekedett, a kromogranin B csak diszkrétan.

Szomatosztatinreceptor scintigráfia a medencében kifejezett dúsulást mutatott, a medencei CT pedig bő 10 cm-es tokos tumor képét mutatta. Ekkor ötórás per os glukózterheléses vizsgálatot végeztek, és a szérumban félóránként ellenőrizték a cukor, inzulin, C-peptid, szomatosztatin és GLP-1 szintjét. Ezek az értékek rendkívül érdekesen viselkedtek: a vércukor szintje 2 óra múlva kezdett csökkenni, és a mért periódus végére igen alacsony szinten állt be. Az inzulin szintje a kezdettől számítva 2 óra múlva kezdett megemelkedni, majd lassan csökkenni. A szomatosztatin értéke 90 perc után kezdett meredeken csökkenni, és a csökkenés végig megmaradt. A GLP-1 értéke az induláshoz viszonyítva (a normális értéket tekintve - 15-40 pmol/l) ugyancsak jelentősen megnövekedett (6-szorosára, és a csúcst a harmadik órában érte el: 270 pmol/l) és ugyan-ezen a szinten maradt végig. Intravénásan is történt cukorterhelés, a vizsgált hormonértékek nagyjából hasonlóképpen viselkedtek.

Mindezek után műtetre került a sor, amely teljes méheltávolításból és kétoldali salpingo-oophorectomiából állt. A szövettani vizsgálat strumalis ovarialis carcinoid tumort mutatott, immunhisztokémiai módszerrel a tumor erősen pozitívnak bizonyult GLP-1-re. Szövettenyésztés is történt, ez megerősítette a GLP-1 és a szomatosztatin produkcióját. 4 héttel a műtét után elvégzett glukózterheléses vizsgálat teljesen normális hormo-

nértékeket mutatott, és a beteg 18 hónappal a műtét után teljesen jó állapotban volt.

A szerzők a rendkívül érdekes neuroendokrinológiai vonatkozásokat tekintetbe véve arra hívják fel a figyelmet, hogy a GLP-1 hormonkezelést 2-es típusú diabetezesek cukorháztartásának javítására fel lehet ugyan használni, de arra rendkívül ügyelni kell, hogy a hormon magasabb koncentrációban súlyos hypoglykaemiás tüneteket okozhat.

Iványi János dr.

Genetika

A hepatitis B felszíni antigénre és a hepatitis A-vírusra való immunválaszkészség eltérő genetikai meghatározottsága: ikreken végzett vakcinációs tanulmány. Höhler, T., Reuss, E., Evers, N. és mtsai (Medizinische Klinik und Poliklinik, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, D-55101 Mainz, Németország BRD. e-mail: hoehler@mail.uni-mainz.de.): Lancet, 2002, 360, 991-995.

Ma a világon több mint 350 millió ember szenved krónikus hepatitis B-vírus- (HBV-) fertőzésben. Ez idült hepatitishez, cirrrosishoz és hepatocellularis carcinomához vezethet. Ugyanakkor a felnőttek több mint 95%-ában az akut HBV-fertőzés önkorlátozó, és ezt a HBsAg elleni antitestek (anti-HBs) kialakulása jelzi, ami a krónikus fertőzöttekben kimutathatatlan szinten marad. Számos megfigyelés utalt arra, hogy a HBV-fertőzés lefolyása a gazdaszervezet genikus tényezőitől függ.

A szerzők az immunválaszt kombinált HBV és HAV vakcináció (HBV fő felszíni – rekombináns – proteint és formalinnal inaktivált HAV-t tartalmazó, szokványos védőoltásra szolgáló, a 0., 1. és 6. hónapban adott vakcina) után kialakuló anti-HBs és anti-HAV titerének meghatározásával tanulmányozták 95 egypetéjű és 96 kétpetéjű ikerpáron. Az öröklődési számításokhoz az utóbbiak közül csak az 56 azonos nemű párt vették figyelembe. Vizsgálták még a – korábbi tanulmányok nyomán figyelemre méltónak vélt – HLA-DRB1 lokusz befolyásoló hatását. (Ennek egyes alléljeit hajlamosító, másokat teljesen indifferens hatásúnak találták különböző előzetes vizsgálatok során.)

Az öröklődést (heritability, H) a $H = (VWP_{DZ} - VWP_{MZ}) / (VWP_{DZ} + VWP_{MZ})$ formulával számították, ahol a VWP a párokon belüli variancia értékét jelenti.

A HBsAg-specifikus immunválaszban erősebb genikus befolyást találtak, mint a HAV-specifikusban. Az anti-HBs válasz fenotípusos varianciáját az additív genikus és a (nem közös) környezeti tényezők együtthatalmával lehet megmagyarázni. Az öröklődést 0,61-nek számították, ezen belül a HLA-DRB1 lokusz 0,25-ért, a többi génlokusz 0,36-ért lehet felelős. E szerint a genetikai faktorok között 40%-os szerepet játszhatnak az MHC gének és 60% jut a nem MHC lokuszokhoz köthető egyéb, eddig közelebbről még nem azonosított géneknek. A HBV-fertőzésből való spontán kigyógyulás és a vakcináció egyaránt az anti-HBs kialakulásával jár, azaz az itt és így leszárt genetikai tanulságok és megfontolások a fertőzésre adott individuális válaszra is vonatkoztathatóak.

Az anti-HAV immunválasz kifejlődésének öröklődését 0,36-nak számították. [Ref.: A két öröklődési érték elég jelentős eltérése nem kísérelnek meg magyarázatot adni a szerzők.]

Schlamadinger József dr.

A gyakorlat kérdései

Éjszakai alsó végtagi görcsök idős emberekben. Butler, J. V., Mulkerin, E. C., O’Keeffe, S. T. (Park Regional Hospital, Galway, Írország; lev. cím: Dr. O’Keeffe, Unit 4, Merlin: Postgrad. Med. J., 2002, 78, 596.

A lábizomzatban éjszaka jelentkező görcsök eléggé fájdalmasak, néhány percig tarthatnak. Az ok: az izomban vagy izomcsoportban hirtelen fellépő, erőteljes, akarattól függetlenül jelentkező összehúzódnás, melyet akár órákig tartó diszkomfort és érzékenység követhet. Elsősorban a triceps surae („vádli”), illetve a láb (kis)izmaiban jelentkezik. Egy felmérés szerint a 60 év feletti $1/3$ -ában lépett fel, míg a 80 évtől idősebbek felében. Gyakoriság: 40%-ban a görcs heti 3 alkalomnál gyakrabban keletkezett, sőt, 6%-ban naponta. Más összeállításban az idősek 50%-ában jelentkező izomgörcs, s e betegek 20%-ában már legalább 1 évtizede voltak ilyen panaszok.

E görcsök patofiziológiája nem ismeretes. Neurofiziológiai és electromyographiai vizsgálatok szerint az elülső szarv sejtjeinek spontán izgalma áll a jelenség hátterében, melyet néhány motoros egység kontrakciója követ 300/s feletti frekvenciával, mely felülmúlja az akarattalagos össze-

húzódnásokét. E jelenségben közrejátszhat a spinalis gátlás csökkenése, a terminális mozgatóideg kóros érzékenysége és az izom-összehúzódnások serkentése a szomszédos neuronok keresztaktivációja által. A görcsök jelentkezése nem függ össze a végtag verőeres ellátottságával. Bár ezen izomgörcsök etiológiája az esetek többségében idiopathiás, azonban van néhány lehetséges kiváltó tényező, pl. bizonyos gyógyszerek: diuretikumok, nifedipine, β -receptor-antagonisták, szteroidok, morphin, cimetidin, penicillamin, statinok és lithium. Ezenkívül bizonyos állapotok is hajlamosítanak e görcsökre: uraemia, cukorbetegség, pajzsmirigybetegség, hypomagnesaemia, hypocalcaemia és hypokalaemia. Elkülönítő kóriszmézés szempontjából az alábbiak fontosak. izomrándulás, -dystonia, ischaemiás vagy neuropathiás claudicatio, ideggyök-megbetegedés, „restless leg” szindróma és nocturnalis myoclonus.

Kezelés: alvászavar megszüntetése, kellő „alvászbarát” környezet biztosítása, valamint az alvás előtti alkohol- és kávéfogyasztás kerülése. Ugyancsak kerülendő a hosszas hátont fekvés és a térdízületet nyújtott helyzete. Ezzel szemben előnyös lehet az érintett izomzat nyújtása és gyúrása. Gyógyszeresen elsősorban chinidin jön szóba, mely csökkenti a motoros ingerlékenységet és növeli az izom-összehúzódnás refrakter periódusát: 200-300 mg chinidin esténként szignifikánsan csökkenti e görcsök számát (bár igaz az is, hogy az ezt közlő szerzők későbbi felmérésének eredménye már nem volt ennyire meggyőző.) Ugyanakkor újabban az USA-ban a FDA arra utal, hogy a chinidin szedése 1:1000–3000 arányban végzetes hypersensitiv hatással jár (halálos thrombocytopenia). E veszély idősebb korban és hosszabb szedés esetén fokozott. Szóba jön még a szintén hatásos naftidofuryl oxalat napi 2×30 mg-os, illetve, az orphenadrine citrat szedése, sőt újabban az ugyancsak este beveendő verapamil is ajánlják, 120 mg-os adagban.

Igaz ugyan, hogy az éjszakai izomgörcs jóindulatú körkép, mégis kellemtelenségük miatt nem egyszer kezelést igényel, előzetesen kizárva a háttérben meghúzódó lehetséges betegségeket.

Major László dr.

Mennyire kockázatmentes a vérvétel? Zubairy, A. I. (University Hospital Aintree, Lower Lane, Liverpool L9 7AL, Anglia): Postgrad. Med. J., 2002, 78, 625.

44 éves nő jelentkezett ortopédiai szakrendelésükön azzal a panasszal, hogy 2 hónapja nem tudja behajlítani jobb kezének hüvelyk- és mutatóujját. E jelenséget rövidebbdel az után észlelte, hogy méheltávolítása előtt 2 nappal vért vettek tőle. Vizsgálatok jól látszott a hüvelyk musculus flexor pollicis longus és a mutatóujj hosszú feszítőizom működésének hiánya és a pronatio meggyengülése. Ugyanakkor ideggyógyászati szempontból mind a jobb felső végtag többi izmának, mind a bal kar összes izmának működése normális volt. Electromyographia és idegvezetési vizsgálat: szignifikáns denervatio főleg a pronator quadratusban, de mind ezen izomcsoportban, mind a flexor pollicis longusban kevés akaratlagos izomaktivitás kimutatható volt. Így igazolást nyert az anterior interosseus [Ref.: a nervus medianus ága] kifejezett laesiója a jobb könyökárokban. Ekkor a kezelés terén várakozó álláspontra helyezkedtek, annak ellenére, hogy a sérülés után 10 hónappal sem tüneti, sem electromyographiás javulás nem mutatkozott. Azonban 20 hónap elteltével spontán javulás kezdődött, s a beteg állapota 34 hónappal a vérvétel után teljesen rendeződött.

A nervus medianus első interosseus kötegeinek sérülése ritka, bár a hu-

merus, illetve, a radius és az ulna proximalis részének törésekor lehet néha észlelni. Hajlamosít rá a könyök hajlított állapotban való immobilisatioja, főleg pronált helyzetben. Miután gyakran a könyökárokba vesznek vért, e sérülés azért fordulhat elő, mert a n. medianus fent említett kötege közel van e vénákhoz. Angol szerzők 1997-ben ismertettek 4 ilyen sérülést, melyek szintén műtét nélkül gyógyultak 4–18 hónap alatt. E sérülés keletkezésének és lefolyásának pontos ismerete segít abban, hogy a kezelés terén várakozó álláspontra helyezkedjünk.

Major László dr.

Gyermekebészet

A foramen Morgagnin keresztül keletkezett sérv korai diagnóza és kezelése. Al-Salem A. H. és mtsai (P. O. Box 18432, Qatif 31911, Szaúd Arábia): *Pediatr. Surg. Int.*, 2002, 18, 93-97.

A szerzők 1982 és 1998 között 135 congenitalis rekeszsérvet kezeltek. Ezek között 15 (11%) foramen Morgagnin keresztül volt. A betegek kö-

zül 12 fiú és 3 lány volt, koruk a jelentkezés idején 25 nap és 9 év között volt. A betegek többségének ismétlődő mellkasi fertőzése volt, elsősorban a kora csecsemőkorban. A sérvtömlőt minden betegnél kimetsztették, a rekeszdefektust megszüntették. Az összes beteg meggyógyult, jól van.

A Morgagni-féle sérv viszonylag ritka, az összes rekeszsérv mindössze 5%-át teszi ki. A szerzők betegek nagy számát a vidékükön gyakori vérrokon házasságokkal hozták kapcsolatba. A sérv inkább jobb oldalon fordul elő (90%), de 2% kétoldali. Csecsemőkorban akut respirációs distressz-szindrómát okoz, és el nem különíthető a Bochdalek-sérvtől.

A szerzők tíz betegénél társult anomália is előfordult. A Morgagnihernia kórisméjének alapja az oldalirányú mellkas-röntgenfelvétel, amelyen ábrázolódik a mellő sérv képződése, a bélkacsok telődése báriumos beöntés vagy nyelés után megerősíti a diagnózist. A diagnózist nehezíti vagy késlelteti az üres sérvtömlő, vagy ha cseplez van benne, esetleg májréz. A kezelés műtéti. A beteg még tünetmentes esetben is meg kell operálni, hogy a bélelzáródást vagy colonperforációt megelőzzük.

Jakobovits Antal dr.

HÍREK

Ágazati kutatásfejlesztési pályázat 2003–2005. évi nyertes pályázók

I. Klinikai Kísérletes Onkológiai Albizottság

- 129 Bakos Éva
- 465 Bálint Éva
- 499 Balkay László
- 423 Balogh Ádám
- 575 Budai Barna
- 409 Csanády Miklós
- 76 Csutora Péter
- 224 Demeter Judit
- 323 Ember István
- 37 Ésik Olga
- 42 Faragó Anna
- 81 Gergely Lajos
- 198 Horn Péter
- 181 Horváth Örs Péter
- 463 Hüttl Kálmán

- 59 Julow Jenő
- 225 Kiss Csongor
- 255 Kovalszky Ilona
- 451 Láng István
- 176 Losonczy Hajna
- 632 Major Tibor
- 144 Matolcsy András
- 186 Mezősi Emese
- 584 Otto Szabolcs
- 87 Pajor László
- 128 Paku Sándor
- 145 Peták István
- 400 Puskás László
- 305 Rásó Erzsébet
- 77 Schaff Zsuzsa
- 609 Scholtz Beáta
- 146 Sebestyén Anna
- 111 Sipka Sándor
- 290 Staub Mária
- 20 Szabó György
- 599 Szeifert György
- 312 Szentirmay Zoltán
- 147 Szepesi Ágota
- 309 Tímár József
- 532 Vereb György

II. Emésztőszervi Megbetegedések, Hepatológiai; Alkohol Okozta Károsodások Albizottság

- 223 Abonyi Margit
- 370 Altörjay István

- 507 Bajnok László
- 354 Bakó Gyula
- 613 Bánhegyi Gábor
- 2 Blázovics Anna
- 247 Boros Ildikó
- 90 Csala Miklós
- 421 Dux László
- 194 Farkas Henriette
- 616 Ferdinandy Péter
- 30 Gergely Pál
- 229 Gerő László
- 509 Gyökerez Tibor
- 278 Kalabay László
- 561 Kaszaki József
- 496 Kerényi Zsuzsa
- 550 Király Ágnes
- 427 Kiss János
- 518 Korponay-Szabó Ilma
- 41 Ligeti Erzsébet
- 361 Lonovics János
- 124 Mándi Yvette
- 595 Mózsik Gyula
- 585 Peitl Barna
- 563 Péntes István
- 61 Petri András
- 257 Rakonczay Zoltán
- 195 Romics László
- 484 Sarkadi Balázs
- 249 Szabó Csaba
- 232 Szalay Ferenc
- 348 Tulassay Zsolt

371 Udvardy Miklós
271 Vályi-Nagy István
350 Varga Gábor
291 Vér Ágota
246 Zelles Tivadar

III. Klinikai és Kísérletes Farmakológiai, Kábítószer és Gyógyszerfüggőség Albizottság

382 Falkay György
387 Fülöp Ferenc
24 Fürst Zsuzsanna
389 Gyires Klára
543 Helyes Zsuzsanna
544 Hudecz Ferenc
53 Kecskeméti Valéria
236 Keller Éva
476 Kiss János
141 Magyar Kálmán
121 Mátyus Péter
140 Miklya Ildikó
96 Nagy Zoltán
597 Németh József
326 Pethő Gábor
50 Szabó Gyula
202 Szentmiklósi József András
253 Tekerkes Kornélia
636 Trón Lajos
508 Varga Tibor
188 Varró András
3 Wenger Tibor
470 Zelles Tibor

IV. Az Idegi Tevékenység Kísérletes és Klinikai Kutatása Albizottság

97 Ádám Veronika
623 Antal Miklós
58 Bagdy György
185 Barthó Loránd
122 Csiba László
7 Csillik Bertalan
619 Dóczi Tamás
104 Gaszner Péter
55 Gerendai Ida
474 Hájos Norbert
54 Halász Béla
482 Hársing László Gábor
569 Jancsó Gábor
93 Janka Zoltán
135 Kása Péter
473 Kovács Krisztina
125 Lovas Gábor
553 Nyári István
103 Obál Ferenc jr.
587 Pávics László
399 Réthelyi Miklós
472 Sperlág Beáta
18 Tajti János
8 Telegdy Gyula
10 Vécsei László

V. Klinikai és Kísérletes Immunológiai és Transzplantációs Albizottság

12 Arató András
592 Balogh Péter
417 Bodólay Edit
102 D. Tóth Ferenc

602 Damjanovich Sándor
342 Dankó Katalin
286 Darvas Zsuzsanna
132 Deák Ferenc
401 Dobozy Attila
471 Földes Anna
196 Füst György
222 Gáspár Rezső
108 Gergely János
402 Gyulai Roland
432 Hamar Péter
497 Járay Jenő
391 Kárpáti Sarolta
480 Kittel Ágnes
437 Köves Katalin
549 Krenács Tibor
308 Ladányi Andrea
398 Megyeri Klára
208 Müllner Nándor
593 Németh Péter
283 Nyitrai Dr. Pap Erna
598 Pintér Erika
547 Sütő Gábor
45 Szekeres Júlia
404 Szolnoky Győző
100 Szondy Zsuzsanna
373 Taródi Béla
374 Tóth Réka
414 Varga János
522 Varga Lilian
557 Závodszy Péter

VI. Szív, Érendszeri, Nephrologia, Hypertonia Albizottság

302 Andréka Péter
217 Balla György
396 Csécsi György
230 de Châtel Rudolf
203 Farkas András
519 Hantos Zoltán
434 Hartvánszky István
11 Holló Gábor
541 Iványi Iván
580 Járai Zoltán
279 Karádi István
150 Lengyel Mária
112 Lőrincz István
17 Machovich Raymund
303 Mátyus János
240 Monos Emil
243 Müller Veronika
355 Muszbek László
562 Nagy Judit
31 Nánási Péter
408 Nemes Attila
239 Papp Zoltán
86 Préda István
564 Rosivall László
184 Szabó Attila
154 Tátrai Erzsébet
231 Tóth Miklós
583 Tóth Zsámboki Emese
571 Varga Albert
251 Végh Ágnes

VII. Molekuláris Medicina Albizottság

624 Ács Nándor
88 Bagossi Péter

13 Balázs Csaba
376 Balázs Margit
16 Bauer Pál
187 Boda Zoltán
603 Bodnár Andrea
314 Bor Márta
78 Boros Imre Miklós
292 Buday László
287 Buzás Edit
521 Csanády Miklós
277 Cseh Károly
32 Csermely Péter
242 Csókay Béla
134 Falus András
461 Farkas Gyula
338 Fekete György
115 Fésüs László
80 Gömöri Éva
615 Hild Gábor
133 Kalász Huba
256 Kiss Ibolya
606 Kiss István
143 Kopper László
207 Kosztolányi György
49 Krenács László
248 Lacza Zsombor
233 Lakatos Péter
158 Lumniczky Katalin
442 Masszi Tamás
332 Méhes Károly
325 Melegh Béla
44 Mócsai Attila
611 Nagy Zoltán Zsolt
485 Német Katalin
454 Orosz László
503 Paragh György
127 Rác Károly
149 Rigó János
475 Selmeczy Zsolt
545 Smeller László
467 Sonkodi Sándor
48 Spat András
559 Sümegi Balázs
439 Szabad János
459 Szabó János
252 Sziklai István
524 Szöllősi János
490 Tordai Attila
612 Tóth Zoltán
119 Váradai András
648 Vellai Tibor
47 Zs. Nagy Imre

VIII. Környezet-egészségügyi és Epidemiológiai Albizottság

166 Ballay László
46 Bérces Attila
130 Bereczki Dániel
539 Cserháti Endre
635 Csernus Valér
83 Csík Gabriella
501 Fidy Judit
378 Gönczöl Éva
123 Gróf Pál
136 Illés Árpád
505 Józán Péter
418 Kanyár Béla
419 Kemény Lajos
262 Kósa Lajos

- 179 Molnár Mária Judit
 579 Morava Endre
 356 Nagymajtényi László
 493 Nyári Tibor
 161 Pellet Sándor
 5 Pikó Bettina
 494 Sáfrány Géza
 244 Sándor János
 452 Somoskövi Ákos
 160 Somosy Zoltán
 313 Szabó István
 221 Szabó Judit
 379 Takács Mária
 157 Thuróczy György
 152 Török Tamásné
 328 Varga Csaba
 627 Wikonkál Norbert

**IX. Életminőség, Társadalom-
 ostudomány, Népegészségügyi
 Prevenció Albizottság**

- 324 Adamovich Károly
 570 Ádány Róza
 14 Balázs Péter
 89 Benyó Zoltán
 162 Bódis Róbert
 643 Czirják László
 581 Csépe Péter
 137 Decsi Tamás
 260 Gődény Sándor
 296 Imre Sándor
 341 Jakab Zsuzsanna
 228 Kempler Péter

- 163 Kopp Mária
 346 Körner Anna
 445 Kósa Karolina
 390 Kószó Ferenc
 182 Lampé László
 626 László András
 173 Major Jenő
 245 Métneki Júlia
 113 Molnár Dénes
 218 Mucsi István
 589 Nagy Béla
 446 Pfliegler György
 551 Pocsai Zsuzsa
 486 Rajczy Katalin
 28 Sárdy Miklós
 268 Veress Gábor

X. Endokrinológiai Albizottság

- 250 Csernoch László
 85 Enyedi Péter
 22 Góth Miklós
 36 Hunyady László
 365 Kovács László
 126 Tóth Miklós
 528 Várnai Péter
 15 Winkler Gábor

**XI. Mozgásszervi, Osteoporosis,
 Rehabilitációs és Sporttudomá-
 nyi Albizottság**

- 281 Bálint Péter
 322 Bálványossy Péter
 259 Bariska János

- 333 Bellyei Árpád
 618 Bély Miklós
 266 Bíró Vilmos
 73 Boda Andor
 192 Bogner Péter
 596 Borsiczky Balázs
 466 Dobó Nagy Csaba
 366 Farkas Tamás
 254 Fekete Károly
 405 Frenkl Róbert
 270 Gálfi Márta
 71 Hamar János
 226 Horváth Csaba
 415 Jókay István
 440 Kellermayer Miklós
 343 Korányi László
 6 Mechler Ferenc
 538 Módis László
 406 Pavlik Gábor
 219 Pék Győző
 75 Renner Antal
 640 Salacz Tamás
 327 Sebestyén Andor
 320 Szendrői Miklós
 388 Tihanyi József
 168 Zádor Ernő

Audiológusok!

Tympan-O-Scope eladó.
 Madsen Electronics. Modell: ZS330.
 Hordozható, teljesen automata.
 Tel: 368-8282

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

**Nagykőrös Városi Kórház-Rende-
 lőintézet** [2750 Nagykőrös, Fáskert
 u. 1. Tel/fax: (06-53) 351-761] igaz-
 gató főorvosa pályázatot hirdet az
 alábbi munkahelyekre és munkakö-
 rökre:

Belgyógyászati Osztály:

2 fő belgyógyász szakorvos

Belgyógyászati szakrendelés:

1 fő belgyógyász szakorvos

Pályázati feltételek:

- orvosi diploma
 - magyar állampolgárság
 - MOK tagság igazolása
 - közvetlenül a szakképesítés meg-
 szerzése előtt állók is jelentkezhetnek
- Csatolandó:
- szakmai önéletrajz
 - erkölcsi bizonyítvány
 - diploma és szakvizsgabizonyítvány
 fénymásolata

Juttatások, egyéb információk:

- az állások azonnal betölthetőek
- kiemelt bérezés
- szolgálati lakás biztosított
- házasártnak lehetőség szerint állás
 biztosítása

A betölthető állással kapcsolatban
 részletes információ kérhető az igazga-
 tói titkárságon *Tankó Ágota* gazdasági
 igazgatótól [tel: (06-53) 351-761], il-
 letve *dr. Harsányi Zsolt* mb. orvos-igaz-
 gatótól [tel: (06-53) 351-444]

**Nagykőrös Városi Kórház-Rende-
 lőintézet** [2750 Nagykőrös, Fáskert
 u. 1. Tel/fax: (06-53) 351-761] igaz-
 gató főorvosa pályázatot hirdet
Rehabilitációs Osztály – *mozgásszervi*
részlegén 1 fő neurológus szakorvos ré-
 szére.

Pályázati feltételek:

- orvosi diploma
 - magyar állampolgárság
 - MOK tagság igazolása
 - közvetlenül szakképesítés megszer-
 zése előtt állók is jelentkezhetnek
- Csatolandó:

- szakmai önéletrajz
- erkölcsi bizonyítvány
- diploma és szakvizsgabizonyítvány
 fénymásolata

Juttatások, egyéb információk:

- az állás azonnal betölthető
 - kiemelt bérezés
 - szolgálati lakás biztosított
- A betölthető állással kapcsolatban
 részletes információ kérhető az igazga-
 tói titkárságon *Tankó Ágota* gazdasági
 igazgatótól [tel: (06-53) 351-761], il-
 letve *dr. Harsányi Zsolt* mb. orvos-igaz-
 gatótól [tel: (06-53) 351-444]

Az **Országos Onkológiai Intézet** (1122 Budapest, Ráth György u. 7-9.) főigazgató főorvosa pályázatot hirdet a *Központi Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Osztályra aneszteziológus* orvosi állás betöltésére.

Feltételek:

– szakirányú képesítés vagy szakvizsga előtti állapot,

– angol és/vagy német nyelvtudás

Bérezés: megegyezés szerint.

A pályázathoz csatolandó: szakmai önéletrajz, végzettséget, képzettséget, nyelvismeretet igazoló iratok másolatai, továbbá hozzájárulás ahhoz, hogy a pályázati anyagot az eljárásban résztvevők megismerhetik.

A pályázat benyújtásának határideje: az Orvosi Hetilapban történő közzétételt követő 30 nap.

A pályázatokat az Országos Onkológiai Intézet főigazgató főorvosának kell benyújtani.

A **Semmelweis Egyetem Egészségügyi Főiskolai Kara** pályázatot hirdet *főiskolai docensi* állásra Anató-

mia tantárgy elméleti és gyakorlati oktatására.

Az állás *2003. szeptember 1-től* kerül betöltésre.

A pályázat részletes feltételeiről információ kérhető a Morfológiai és Fiziológiai Intézetben *Dr. Polgár Veronika* főiskolai docenstől.

Cím: 1088 Budapest, Szentkirályi u. 14.
Tel: 486-4870

A **Hajdú-Bihar Megyei Önkormányzat Kenézy Gyula Kórház – Rendelőintézet** [4043 Debrecen, Bartók Béla út 2-26. Tel: (06-52) 511-818] főigazgatója pályázatot hirdet *1 fő neurológus szakorvos* vagy *szakvizsga előtt álló orvos* részére.

Pályázati feltételek:

– orvostudományi egyetemi végzettség, illetve szakvizsga
– büntetlen előélet

Csatolandó:

– végzettséget igazoló okiratok másolatai (diploma, szakvizsgabizonyítvány)

– eddigi munkaviszony igazolása
– szakmai önéletrajz
– nyelvvizsgabizonyítvány másolata
– 1 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány
– OONY-ba vételről igazolás
– nyilatkozat arról, hogy az illetékes a pályázati anyagot megismerhesék

Bérezés: a Kjt. szerint

Határidő a megjelenéstől számított 30 napon belül.

Pályázatok benyújtása: *Dr. Berecz György* c. egyetemi docens főigazgató

A **Fővárosi Önkormányzat Csepeli Weiss Manfréd Kórház** felvételt hirdet a *Tüdőgondozó Rendelőintézetébe 1 fő tüdőgyógyász szakorvos* részére.

Feltétel:

– általános orvosi diploma
– tüdőgyógyász szakvizsga

Bérezés: a Kjt. szerint

Jelentkezni lehet:

Dr. Brunner Margit osztályvezető főorvosnál, tel: 276-8912 vagy 276-2502

OH-QUIZ

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

Indoklások:

CXXXV/1. A. A Homan-féle tünet az alsó végtag thrombosisa esetén váltható ki, és *nem* az artériás rendszer betegséggel kapcsolatos.

CXXXV/2. D. A szexuális aktivitásban bekövetkezett változás nem tekinthető lényeges anamnesztikus adatnak a fogyás tisztázása kapcsán.

CXXXV/3. D. Egyik sem zárható ki a prostata tapintási lelete alapján.

CXXXV/4. D. Down-kóros beteg vizsgálata alkalmával a szedatívummal történő előkezelés nem nyújt segítséget a diagnózis felállításához.

CXXXV/5. D. Helytelen az orvosi-jogi következményekre való hivatkozás, amikor egy szűrővizsgálat fontosságáról kívánunk meggyőzni valakit.

CXXXV/6. A. Tilos a kórrajzból bármilyen eredeti dokumentációt eltávolítani, illetve kicserélni.

CXXXV/7. D. Az újszülött labialis ecchymosis nem hormonális eredetű, hanem mechanikai behatással lehet kapcsolatos.

CXXXV/8. A. Az emlő fibrocystás elváltozása nem jelent kockázati tényezőt az emlőrák vonatkozásában.

CXXXV/9. E. A cervixcarcinoma kockázata nem függ monogám kapcsolatban a coitus gyakoriságától.

CXXXV/10. E. Bármelyik lehetőség okozhatja, hogy az idős ember nem válaszol adott esetben a kérdésekre.

CXXXVI. sorozat

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

- CXXXVI/1. A gluténszenzitív enteropathia (coeliakia) genetikai meghatározottságára utal, *KIVÉVE:*
A. a betegség családon belüli halmozódása
B. az egyetétjű ikrekben észlelt 75–100%-os konkordancia
C. a HLA DQ2 gyakori előfordulása
D. antinukleáris antitest pozitivitás
- CXXXVI/2. A coeliakia diagnosztikájában fontos vizsgálatok, *KIVÉVE:*
A. vékonybél-biopszia,
B. endomysium (ill. szöveti transzglutamináz) elleni antitest kimutatása
C. gluténellenes antitest
D. simaizom elleni antitest
- CXXXVI/3. Coeliakiával társulhat, *KIVÉVE:*
A. dermatitis herpetiformis
B. autoimmun hepatitis
C. IgA-hiány
D. alopecia areata
E. pancreascarcinoma
- CXXXVI/4. A gyulladós bélbetegségek kezelésében alkalmazható, *KIVÉVE:*
A. azathioprin
B. methotrexat
C. thalidomid
D. ciclosporin
E. coumarin
- CXXXVI/5. A primer biliaris cirrhosisra jellemző, *KIVÉVE:*
A. leginkább fiatal nők betegsége
B. a májban granulomaképződés észlelhető
C. több éves a lefolyása (a korai stádiumban „non-suppuratív destructív cholangitis”-nek is nevezhető, ekkor még nincs cirrhosis)
D. gyógyszeres kezelése nem teljesen megoldott
E. májtranszplantáció indikációját képezheti
- CXXXVI/6. A primer sclerotizáló cholangitisre jellemző, *KIVÉVE:*
A. kizárólag fiatal nők betegsége
B. colitis ulcerosával társulhat
C. gyógyszeres kezelése nem megoldott
D. a diagnózisban fontos a szerológiai marker neutrophil cytoplasma elleni antitest, ANCA) és az ERCP
E. májtranszplantáció indikációját képezheti
- CXXXVI/7. A krónikus hepatitis B-vírus (HBV) infekció antivirális kezelésének eszközei *KIVÉVE:*
A. alfa-interferon
B. lamivudin
C. adefovir dipivoxid
D. ribavirin
- CXXXVI/8. Krónikus B-hepatitisben gyulladós aktivitást jelez, *KIVÉVE:*
A. szérumban GPT-emelkedés
B. szérumban anti-HBc-IgM
C. szérumban emelkedett gamma-globulin-szint
D. magas titerű anti-HBs
- CXXXVI/9. Hepatitis C vírus- (HCV-) fertőzés manifesztációja lehet, *KIVÉVE:*
A. arthritis
B. nephritis, vasculitis
C. thyroiditis
D. immunthrombocytopenia
E. hypoparathyreosis
- CXXXVI/10. A HCV-fertőzés kezelésében alkalmazott gyógyszerek, *KIVÉVE:*
A. alfa-interferon
B. ribavirin
C. amantadin
D. lamivudin

A megfejtések beküldési határideje: 2003. július 15.

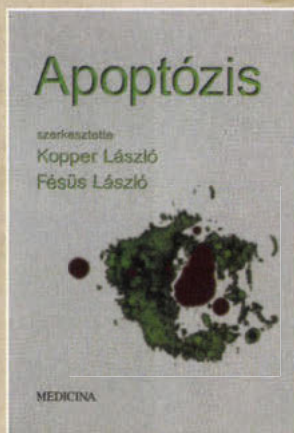
A megfejtések levelezőlapon küldhetőek be a Hetilap szerkesztőségébe (1245 Budapest 5., Pf. 1012).

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

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

MEDICINA KÖNYVKIADÓ

ajánlata



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 vállalkozhatnak, hogy a legújabb adatok tükrében bemutassák az apoptózissal kapcsolatos legfontosabb jelenségeket: a sejthalál normális programját, annak egyes betegségekben bekövetkező hibáit és ismeretük felhasználhatóságát a terápia tervezésében. Eközben képet alkothat az olvasó arról, hogy milyen csodálatos logika vezérli a sejtek működését, hogyan függ össze a sejtek szaporodása és pusztulása, és miként lehet a sejt halála az élet záloga.

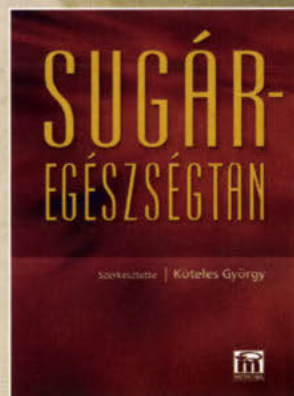
Formátum: 168 × 238 mm Terjedelem: 474 oldal Bolti ár: 4780 Ft

Sugáregészségtan

Szerkesztette: Köteles György

Az alig több mint száz éve megismert természetes és mesterséges sugárzás mára civilizált életünk részévé vált. Ezeket széles körben alkalmazzuk az orvostudományban, az iparban, a kutatásban. Közben a felismert biológiai hatások veszélyei is egyre nyilvánvalóbbá lettek. A könyv ismerteti az emberi környezetben előforduló sugárforrásokat, az ionizáló és a nem ionizáló sugárzások biológiai hatásait. Olvashatunk a sztochasztikus és a determinisztikus biológiai hatásokról, az ionizáló sugárzások fizikai jellemzőiről, a sugárvédelemre vonatkozó jogszabályokról.

Formátum: 168 × 238 mm Terjedelem: 364 oldal Bolti ár: 3600 Ft



MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

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

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

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

Tramalgin

(tramadolium chloratum)

30x 50 mg kapszula,

10x 100 mg injekció



Szakmai információ kérhető: Kéri Pharma Kft.: H-4032 Debrecen, Bartha Boldizsár utca 7.
Tel.: (52) 431-313, fax: (52) 431-315, e-mail: keripharma@keri.hu



Legyőzzük a fájdalmat!

*Rosszindulatú daganatos betegségek kezeléséhez a kezelőorvos
100%-os támogatással rendelheti.*

ORVOSI HETILAP

A l a p í t v a 1 8 5 7 - b e n

144. évfolyam, 28. szám

2003. július 13.

560 Ft

Az osteoporosis diagnosztikája és gyógyszeres kezelése 1373

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Hám eredetű petefészekrákok első vonalban alkalmazott
paclitaxel-carboplatin kezelésével szerzett tapasztalatok 1381

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Humán leukocyaantigének genetikai vizsgálata
antifoszfolipid szindrómával társult rheumatoid arthritisben 1385

TÉNYALAPÚ ORVOSLÁS – MINŐSÉGFEJLESZTÉS

Orvosi diagnosztikai laboratóriumok minőségfejlesztése 1389

ESSZÉ

A hierarchiáról 1397

IN MEMORIAM

Dr. Szeness Ágnes (Dr. Dézsi Csabáné) 1934–2002 1399

HORUS

Bársony János professzor pályafutása, a tévedések anatómiája 1401

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 1405

BESZÁMOLÓK 1415

HÍREK 1416



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Taxol®

(paclitaxel) injekció 30mg, 100mg

OVA0108AD1

SerWise Studio



Élet...
Sikerünk ebben mérhető

Az első választás petefészekrákban

„A bizonyítékon alapuló orvoslás elvei alapján napjaink „arany” standardja az újonnan diagnosztizált petefészekrák kezelésére a paclitaxel-cisplatin kombináció lett”

(Sandcock J, Palmar MK, Torri V. First-line chemotherapy for advanced ovarian cancer: paclitaxel, cisplatin and evidence. Br J Cancer 1998,78:1471-1478)

Az OEP által kijelölt centrumokban 100%-ban támogatott kezelés

További információ az alkalmazási előiratban található.
Alk. előirat száma: 432/41/2001



Bristol-Myers Squibb
Worldwide Medicines Group

Bristol-Myers Squibb Kft., 1054 Budapest, Szabadság tér 7. Tel.: 301-9702 Fax: 301-9701

ORVOSI HETILAP

144. évfolyam 28. szám – 2003. július 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., Kiss János dr.,
Kopper László dr., Lampé László dr., Nász István dr., Oláh Éva dr., Ozsváth Károly dr., Paál Tamás dr.,
Papp Zoltán dr., Rák Kálmán dr., Ribári Ottó dr., Romics László dr., Schaff Zsuzsa dr., Sótonyi Péter dr. és Tulassay Zsolt dr.

Szerkesztőségi főmunkatársak • Senior editors

Rácz Károly dr. és Regöly-Mérei János dr.

Szerkesztők • Editors

Betkó János dr., Blázovics Anna dr., Bodánszky Hedvig dr., Dinya Elek dr., Hagymási Krisztina dr.,
Hardy Gézané dr., Incze Ferenc dr., Lengyel Gabriella dr., Pár Alajos dr., Szállási Árpád dr.,
Tolnay Edina dr. és 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. Gracynski dr. (Warsaw), M. Hahn dr. (Erlangen), L. Iffy dr. (New Jersey),
N. J. Lygidakis dr. (Athen), N. McIntyre dr. (London), K. Meyer zum Büschenfelde dr. (Mainz),
G. Nagy dr. (Sydney), L. Okolicsanyi dr. (Padova), M. Palkovits dr. (New York-Budapest),
S. Pena dr. (Amsterdam), P. Petrusz dr. (Chapel Hill), G. Ramadori dr. (Goettingen), J. Reichen dr. (Bern),
H. Thaler dr. (Wien), T. Tsuji dr. (Okayama), G. Weber dr. (Indianapolis), E. Zsigmond dr. (Chicago)

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

Terjeszti a Magyar Posta Rt. ÜLK és a Medicina Könyvkiadó Rt.
Előfizethető a kiadónál 1054 Budapest, Zoltán utca 8.,
telefon: (361) 331 0781, fax: (361) 312-2450, postautalványon
vagy átutalással a kiadó 10200940-21511787 számú
ABN-AMRO Banknál vezetett számlájára.
Előfizetési díj egy évre 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 28. szám – 2003. július 13.

A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

July 13., 2003. Volume 144. No. 28.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSKY LAJOS' FOUNDATION

Az osteoporosis diagnosztikája és gyógyszeres kezelése Lakatos Péter dr.	1373	Diagnosis and treatment of osteoporosis Lakatos, P.	1373
KLINIKAI TANULMÁNYOK		CLINICAL STUDIES	
Hám eredetű petefészekrákok első vonalban alkalmazott paclitaxel-carboplatin kezelésével szerzett tapasztalatok Lehoczky Ottó dr., Pulay Tamás dr.	1381	Early results of first-line chemotherapy with paclitaxel and carboplatin in patients with epithelial ovarian cancer Lehoczky, O., Pulay, T.	1381
EREDETI KÖZLEMÉNYEK		ORIGINAL ARTICLES	
Humán leukocyaantigének genetikai vizsgálata antifoszfolipid szindrómával társult rheumatoid arthritisben Varga Eszter dr., Petró Ágnes, Rajczi Katalin dr., Jáger Rita dr., Varga László dr.	1385	Genetic investigation of human leukocyte antigens in rheumatoid arthritis patients with antiphospholipid syndrome Varga, E., Petró, Á., Rajczi, K., Jáger, R., Varga, L.	1385
TÉNYALAPÚ ORVOSLÁS – MINŐSÉGFEJLESZTÉS		EVIDENCE BASED MEDICINE QUALITY DEVELOPMENT	
Orvosi diagnosztikai laboratóriumok minőségfejlesztése Horváth Andrea Rita dr., Endrőczy Elemér dr., Mikó Tivadar dr.	1389	Quality improvement of medical laboratories Horváth, A. R., Endrőczy, E., Mikó, T.	1389
ESSZÉ		ESSAY	
A hierarchiáról Gaál Csaba dr.	1397	The hierarchy Gaál, Cs.	1397
IN MEMORIAM		IN MEMORIAM	
Dr. Szeness Ágnes (Dr. Dézsi Csabáné) 1934–2002 Paller Judit dr.	1399	Ágnes Szeness M. D. (Mrs. Cs. Dézsi) 1934–2002 Paller, J.	1399
HORUS		HORUS	
Bársony János professzor pályafutása, a tévedések anatómiája Szállási Árpád dr.	1401	The curriculum of Professor János Bársony, the anatomy of mistakes Szállási, Á.	1401
FOLYÓIRATREFERÁTUMOK		FROM THE LITERATURE	
	1405		1405
BESZÁMOLÓK		CONGRESS REPORTS	
	1415		1415
HÍREK		NEWS	
	1416		1416
PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK			
	1416		



Actonel[®]
(risedronate sodium)

2 hét

1 hónap

3 hónap

6 hónap

5 év

7 év

The Alliance for Better Bone Health



Aventis Pharma Kft.

1036 Budapest, Lajos utca 48-66.

Tel.: (1) 4545 400 • Fax: (1) 4545 401

E-mail: hungary@aventis.com • Web: www.aventis.hu

...GYORS ÉS TARTÓS

reszorpciós markerek csökkenése¹

csontmarkerek a premenopauzális szinten²

szignifikáns csontsűrűség-növekedés³

- szignifikáns **klinikai vertebrális törési kockázatcsökkenés**⁴
- szignifikáns **non-vertebrális törési kockázatcsökkenés**⁵
- szignifikáns **életminőség-javulás**⁶

mikroarchitektúra megtartása⁷

11,5%-os csontsűrűség-növekedés^{8*}

Kérjük olvassa el a teljes alkalmazási előírást is!

Referenciák

1. Mortensen L et al. *J Clin Endo Metab* 1998; 83(2):396-402.
2. Harris ST et al. *J Clin Endo Metab* 2001; 84(5):1890-1897.
3. Cohen S et al. *Arthritis & Rheum* 1999; 42(11):2309-2318.
4. Watts NB et al. [abstract] *JBM* 2001; 16(Suppl 1) SJ 409; S407.
5. Boonen S et al. [abstract] *Osteoporosis Int* 2002; 13 (Suppl 3):O17; S13-16.
6. Semler J et al. [abstract] *JBM*, 17 (Suppl 1) SJ379; S378.
7. Eriksson EF et al. [abstract] *JBM* 2001; 14 (Suppl 1):S218; P351.
8. Sorensen O et al. [abstract] *Calcif. Tiss* 2003; P275.

* lumbális csontsűrűség növekedés 7 év alatt



OGYI-T-8339/01
Alkalmazási előírás
OGYI-eng. száma:
13.106/41/2002.

ÚTMUTATÓ AZ ORVOSI HETILAP SZERZŐI SZÁMÁRA

A folyóirat célja. Az Orvosi Hetilap összefoglaló közleményeket, eredeti tudományos munkákat és rövid kísérletes tanulmányokat, esetismertetőket közöl 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, könyvismertetőket, valamint egyéb, az orvostudománnyal kapcsolatos aktuális írásokat.

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

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

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

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

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

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

„Bevezetés”, „Célkitűzés”, „Módszer”, „Eredmények” és „Következtetések” lényegre törő megfogalmazása 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 rövidítésekrol külön jegyzéket kell készíteni.

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

A módszertani részben világosan és pontosan kell leírni azokat a módszereket, amelyek alapján a szerzők az eredményeket megkapták. Amennyiben a 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 esetszámmal az értékek törtként való megadását és a százalék-érték zárójelben történő feltüntetését kérjük.

Az eredmények és megbeszélés részeket külön és világosan kell megszerkeszteni.

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

A módszerek, eredmények, megbeszélés részek megfelelő alcímeket kapjanak.

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

6. Irodalmi hivatkozások. Csak azok az irodalmi hivatkozások sorolhatók fel, melyekre a szövegben utalás történt és direkt kapcsolatban vannak a kutatott problémával. A hivatkozásokat ábcésorrendben 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 mtsa”) írandó. A folyóiratok nevének nemzetközi rövidítését kell használni.

Példák:

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

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

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

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

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

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

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

Az ábrákon és táblázatokon ugyanazon adatok ne szerepeljenek.

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

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

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

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

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

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

Az el nem fogadott kéziratokat nem küldjük vissza.

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

Az osteoporosis diagnosztikája és gyógyszeres kezelése

Lakatos Péter dr.

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest
(igazgató: de Châtel Rudolf dr.)

Az osteoporosis minden fejlett egészségüggyel rendelkező ország egészségügyi ellátó rendszereinek jelentős problémája. Az elmúlt évtizedekben elsősorban a női csonttrikulálás állt az érdeklődés középpontjában. Az utóbbi években azonban egyre inkább kiderült, hogy a férfiaknál is jelentős számban fordul elő ez a betegség. A diagnosztika gerincét a kórtörténet, és fizikális vizsgálat mellett az osteodensitometria, a röntgen- és laboratóriumvizsgálatok adják. Az osteodensitometria a csontmennyiségre szolgáltat nagy pontosságú adatot, azonban egy esetleges csökkenés okára vonatkozólag nem. A röntgen és a laboratóriumvizsgálatok a differenciáldiagnosztikához elengedhetetlenek. A gyógyszeres kezelés terén ma már számos, korszerű módszerekkel bizonyított hatású készítmény áll rendelkezésre. A diagnosztika és gyógyszeres terápia legújabb eredményeit foglalja össze az alábbi áttekintés.

Kulcsszavak: osteoporosis, diagnosztika, terápia

Diagnosis and treatment of osteoporosis. Osteoporosis is a major health care problem of the developed countries. During the last decades, female osteoporosis has been in the center of interest. However, it had to be realized that a significant number of men suffer in this disorder. Beside patient's history and physical examination, bone densitometry, X-ray and biochemical tests are the basis of the diagnosis. Bone densitometry provides accurate information on bone quantity but it does not identify the causes of a potential reduction in bone mineral content. X-ray and laboratory examinations are absolutely essential for differential diagnosis. In the treatment of involutional osteoporosis, a number of effective drugs are available. Their effects on bone tissue have been proven by the methods of evidence-based medicine. In this review, the recent developments in the diagnosis and therapy of osteoporosis have been summarized.

Key words: osteoporosis, diagnostics, therapy

Az osteoporosis a csontszövet mennyiségének csökkenésével jellemzett betegség, amelynek során a csontok mikroarchitekturális szerkezete is megváltozik. A mennyiség és a minőség csökkenése a csontok szilárdságának gyengüléséhez, végső soron csonttörésekhez vezet. A kórképet öregedési – korrall járó – folyamatokhoz kapcsolódó (primer) és a más betegségek következményeképpen létrejövő (szekunder) osteoporosisokra lehet felosztani. A korrall járó osteoporosison belül megkülönböztetünk postmenopausás vagy I. típusú és senilis vagy II. típusú csonttrikulálást (22). Az I. típusban az ösztrogénhiány skeletális hatásai állnak a középpontban (a csontszövetben felszaporodnak a csontbontó citokinek és növekedési faktorok), míg az időskori II. típusban az ösztrogénhiány extraskeletális hatásai dominálnak. Ez utóbbi alatt azt értjük, hogy ösztrogén hiányában csökken a kalcium felszívódása a bélből, és nő a vizelettel történő kalciumvesztés. Ezen folyamatok következményeképpen a vérben a kalcium koncent-

rációja csökkenő tendenciát mutat, amely szekunder hyperparathyreosist vált ki, és ez végső soron fokozott csontreszorpciót, osteoporosist eredményez. Mai ismereteink szerint a relatív ösztrogénhiány áll a férfiak korrall járó osteoporosisának középpontjában is. Természetesen genetikai faktorok, illetve a környezeti tényezők mindezt alapvetően módosíthatják (19). Jelentős számban fordulnak elő a szekunder osteoporosisok is, amelyek súlyosbíthatják az öregedési folyamatokhoz társuló csontvesztést.

Az osteoporosis minden fejlett egészségüggyel rendelkező ország egészségügyi ellátó rendszerének jelentős problémája. Az elmúlt évtizedekben elsősorban a női csonttrikulálásra koncentráltunk, azonban az utóbbi években kiderült, hogy a férfiaknál is jelentős számban fordul elő ez a betegség. Magyarországon 1999-ben 15 100 csípőtáji törést és 51 000 perifériás törést okozott az osteoporosis. A csípőtáji törések szövődményeiben 2400 beteg halt meg egy éven belül. Az idősebbek körében a mortalitás elérheti az 50%-ot is. A csípőtáji törötték körében a várható halálozás hétszeresen, csigolyatörötték esetében nyolcszorosan múlja felül a csonttörést nem szenvedett lakosság halálozási rátáját. A csonttrikulálás Magyarország lakosságának 9%-át érinti, 600 000 nőt és 300 000 férfit (18). Az osteoporosisal kapcsolatos költségek hazánkban meghaladják a 25 milliárd Ft-ot. Mindezt rendkívül fontos a betegség korai felismerése és a kezelendő esetek kiválasztása.

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Rövidítések: BMD = csont ásványianyag-tartalom (bone mineral density); DEXA = kettős foton röntgenabszorpciometria (dual energy X-ray absorptiometry); HPK = női hormon-pótló kezelés; MPA = medroxiprogesteron; PTH = parathormon; SERM = szelektív ösztrogénreceptor-modulátor; SPA = egyes-foton abszorpciometria (single photon absorptiometry); WHO = Világéhszégügyi Szervezet (World Health Organization)

Diagnosztika

A betegség eleinte nem sok panaszt okoz. Később, előrehaladottabb formájában a törések, deformitások már fájdalmakat okoznak. A csigolyakompressziók következtében a testmagasság csökken, a beteg testtartása jellegzetessé válik: a gerinc kyphosisa fokozódik, a has előreesik, a medence dőlésszöve csökken és csípőhyperextensio, valamint flexiók térdtartás alakul ki.

A kórtörténet és a fizikális vizsgálat mellett a röntgen-, az osteodensitometria és a laboratóriumi vizsgálatok segítenek tisztázni a diagnózist. A csontok ásványianyag-tartalmának (bone mineral density = BMD) megítélésére a röntgen kevésbé érzékeny eljárás. Az osteodensitometria már 1–3%-os BMD-változást is észlelhet, azonban ez az eljárás csak és kizárólag a csökkent ásványianyag-tartalmat tudja megállapítani – azaz calcipeniás osteopathiát észlel –, annak okára vonatkozóan nem ad felvilágosítást. A röntgenvizsgálat segíthet a törések felismerésében, illetve más, csökkent ásványianyag-tartalommal járó kórképek elkülönítésében, amennyiben azokra patognosztikus eltéréseket észlel. Ezért a differenciáldiagnosztikában nélkülözhetetlen a röntgenvizsgálat.

Az osteodensitometria legelterjedtebb módszere az ún. egyes és kettős foton-abszorpciometria (SPA és DEXA). A leletek értékelésénél elsősorban az ún. t-score-t kell figyelembe venni, amely azt mutatja meg, hogy az adott beteg BMD-je mennyire tér el az egészséges fiatal (25 éves) lakosság átlagától annak standard deviációjában (szórásában) kifejezve. A –1 t-score azt jelenti tehát, hogy a beteg BMD-je 1 standard deviációval van a 25 éves korú betegek átlaga alatt. A WHO ajánlása szerint –1 t-score-ig a BMD normálisnak tekintendő, –1 és –2,5 között osteopeniáról beszélünk, amelynek kezelése egyéni megítélést igényel, –2,5 alatt kifejezett calcipeniás osteopathiával állunk szemben, amely ha osteoporosisnak bizonyul, illetve a csontvesztés aktuálisan folyik, mindenképpen kezelendő. Fontos azonban tudni, hogy ezeket az értékeket nők axiális csontozatára és DEXA módszerrel dolgozták ki (8), ezért más eszközökkel, illetve más testtájékon vizsgálódva a határértékek használata óvatosságot igényel.

A régebb óta használt z-score azt mutatja meg, hogy az adott beteg BMD-je mennyire tér el a ha-

sonló korú egészséges lakosság átlagától annak standard deviációjában kifejezve. Tekintettel arra, hogy az idős emberek (65–70 év feletiek) túlnyomó többségének a csontsűrűsége t-score-ban kifejezve, azaz a fiatalok BMD-jéhez hasonlítva, általában –1, gyakran –2,5 alatt van – ugyanakkor nem mondhatjuk azt, hogy emiatt minden idős ember osteoporosis miatt kezelendő –, ebben az életkorban célszerű a z-score használatával a beteg korának megfelelő értékekhez történő hasonlítás is a terápiás döntés meghozatala előtt. Többek szerint 60–65 év felett ez több információt ad (6). Leggyakrabban a lumbalis gerincet és a combnyakat vizsgáljuk DEXA-val. A perifériás csontok (pl. radius) osteodensitometriás (SPA) vizsgálata idősebb korban (65 év felett) egyenrangú információt ad az axiális csontok (lumbalis gerinc, combnyak) vizsgálatával.

Laboratóriumi módszerek – hasonlóan a röntgenvizsgálathoz – segítenek dönteni abban, hogy az osteodensitometriával diagnosztizált calcipeniás osteopathia valóban osteoporosis-e. A szérumkalcium, -foszfor, alkalikus foszfátáz aktivitás, vizeletkalcium és a tubularis foszfátreszorpció mérésével a leggyakoribb metabolikus csontbetegségek könnyedén elkülöníthetők (1. táblázat). A speciális laboratóriumi vizsgálatok (kollagén kereszt kötések, osteocalcin, D-vitamin-metabolitok, PTH stb.) végzése központosítva költséghatékony és szakmailag is így indokolt. Ma már a Regionális Osteoporosis Centrumokban ezek Magyarországon elérhetők. A speciális vizsgálatok segítségével mérhetjük fel a csontvesztés (kollagén kereszt kötések), illetve a csontépítés (osteocalcin) gyorsaságát. Az egyéb speciális laboratóriumi paraméterek pedig az egyéb anyagcsere csontbetegségekről adnak felvilágosítást. A laboratóriumi vizsgálat fontos lépés a diagnosztikában, kihagyása könnyen téves diagnózishoz vezethet (6).

Terápia

A terápiás döntés meghozatalakor rendkívül fontos, hogy a nagy csonttörési rizikójú betegcsoportok kerüljenek kezelésre, valamint hogy a gyógyszerek kiválasztásánál döntő szempont legyen a bizonyítékokon alapuló terápiás hatékonyság. A rizikófaktorok vonatkozásában az összes eddig ismert tényező (2.

1. táblázat: Laboratóriumi paraméterek változása a leggyakoribb metabolikus csontbetegségekből

	seCa	seP	ALP	uCa	TRP	25OH-D-vit.	PTH
Korral járó osteoporosis	N	N	N	NE	N	N	N
Osteomalacia	N-Cs	Cs	E	Cs	Cs	Cs	E
Primer hyperparathyreosis	E	Cs	N-E	E-N	Cs	N	E
Malabszorpció	Cs	Cs	E-N	Cs	Cs	N-Cs	E
Uraemia	Cs	E	E-N	Cs	n.é.	N	EE!
Renalis hypercalciuria	N	N-Cs	N-E	E	Cs-N	N	N-E

E = emelkedett érték; N = normális érték; Cs = csökkent érték; seCa = szérumkalciumszint; seP = szérumfoszforszint; ALP = szérum alkalikus foszfátáz szint; uCa = vizeletbeli kalciumürítés; TRP = tubularis foszfátreszorpció; 25OH-D-vit. = szérum 25-hidroxi-D-vitamin-szint; PTH = szérum immunreaktív parathormon szint; n.é. = nem értékelhető

2. táblázat: Az osteoporosis (és következményes csonttörés) kockázati tényezői

Idősebb életkor
Kis traumára bekövetkezett csonttörés előfordulása az anamnézisben
Immobilizáció
Női nem
Alacsony csontsűrűség
Magas csontreszorpciós aktivitás
Fehér rassz
Hypogonadismus
Korai menopausa
Kis testtömeg
10%-nál több testtömeg elvesztése
Pozitív családi anamnézis osteoporosisra
Hyperthyreosis
Glukokortikoid-túlproduktions kórképek
Alultápláltság, malabszorpció, maldigestió (kalcium-, fém-, vitaminhiány)
Krónikus vese- és májbetegségek
Szervtranszplantáció utáni állapot
Gyógyszerek
glukokortikoidok
citosztatikumok
tiroxin
antikonvulzánsok
heparin és kumarinok
teofillinek
kacsdiauretikumok
Dohányzás
Alkohol-, koffeinfogyasztás
Csökkent fizikai aktivitás
Késői menarche
Autoimmun betegségek
Renalis hypercalciuria

(táblázat) fontos, de kiemelendő az életkor, a nem, az alacsony csontsűrűség, a korábbi kis traumára bekövetkezett csonttörés, a magas csontreszorpció (kollagén keresztkötések!), a tartós glukokortikoidkezelés és az immobilizáció szerepe. Az életkor jelentősége nem hangsúlyozható eléggé, mivel két azonos csontsűrűségű, de eltérő életkorú személy csonttörési rizikójában akár 10–15-szörös különbség is lehet az idősebb kárára. Szintén kiemelendő szempont, hogy a tartósan glukokortikoidokat szedők esetében a kezelést mielőbb el kell kezdeni.

Kalcium és D vitamin

A csonttrikulás „bázisterápiája” a csontvázra rótt fizikai terhelés (pl. a futás, kocogás, de idősebb korban a rendszeres séta), valamint a megfelelő táplálkozás. Elégtelen kalciumbevitel a szervezet negatív kalcium egyensúlyát okozza és felgyorsítja a csontvesztést. A szükséges napi 1000–1500 mg-mal szemben a magyar lakosság átlagosan mindössze 400–600 mg kalciumot fogyaszt. Gyermekekben, a növekedés időszakában 1500 mg, praemenopausában 1000 mg, terhesség alatt és menopausában 1500 mg kalcium az ajánlott napi adag (10). Férfiak esetében ne haladjuk meg a napi 1000–1200 mg-ot, mivel ennél magasabb bevitelnél kb. négyszeresére nő a prostatarák kockázata (9). Előnyösebb a szükséges kalciumot táplálék formájában elfogyasztani. Amennyiben ez nem lehetséges, a szükséges mennyiséget gyógyszer formájában kell adagolnunk.

Az egész világon jelentős a 65 év feletti lakosság D vitaminhiánya. Magyarországon ez eléri a 34%-ot (3). A D vitamin mérsékelt hiányában már megfigyelhető a csontvesztés fokozódása, emellett gyakoribbak bizonyos tumorok (colon, prostata, emlő), az ischaemiás szívbetegség, bizonyos infekciók (pl. tb), időskori hypertonia, izomfájdalmak, immobilizáció (11). A D-vitamin-hiány gyakoriságának hátterében az áll, hogy az idős emberek kevesebbet tartózkodnak szabad levegőn, azaz természetes fényen, ami elengedhetetlenül fontos a D-vitamin-képzés szempontjából. Mindezt súlyosbíthatják egyéb tényezők, így pl. hazánkban az ősztől tavaszig terjedő időszak viszonylagos napfényhiánya. D-vitamin hiányában az osteoporosis specifikus gyógyszerei sem tudják kifejteni hatásukat. 65 év felett az ajánlott napi adag – csepp vagy tableta formájában – 600–1000 IU, de adhatunk havi egy alkalommal 30 000–50 000 IU-t is, ha a beteg compliance-e nem kielégítő.

Az ún. aktivált D-vitamin (az 1-es, illetve az 1-es és 25-ös pozícióban hidroxilált) analógok alkalmazása előnyösebb lehet olyan 65 év feletiekben, akik vese-funkciója beszükkült (csökkent 1-alfa-hidroxiláció!), illetve akiken a hagyományos D-vitamin a szokásos adagokban nem hatékony. Az aktivált D-vitaminok napi dózisa 0,25–1,0 µg között van. Az aktív D vitamin származékok mellett hazai körülmények között nem ajánlott kalciumpótlást alkalmazni. A D-vitaminhiány csontrendszeri és azon kívüli negatív hatásait figyelembe véve, a D-vitamin széleskörű pótlásával jelentősen javíthatnánk az idősebb korosztály életminőségét. Hasznos stratégia lehetne, ha az időskorú lakosságot ősztől tavaszig D-vitamin-pótlásban részesítenénk.

A D-vitaminok alkalmazásakor fokozottan kell ellenőrizni a betegek szérumszámkalcium-koncentrációját és a vizeletbeli kalciumürítést. A D-vitamin-ellátottságot jól tükrözik a szérumszámkalcium- és foszforkoncentrációi, a vizeletbeli kalcium- és foszforürítés, valamint a szérumszám 25-OH-D-vitamin és parathormon-koncentrációja.

Női hormonpótló kezelés (HPK)

Ösztrogének, progesztogének

A menopausás hormonpótló kezelés (HPK) megítélésében jelentős változás történt az elmúlt év során. A myocardialis infarctuson már átesetteket vizsgálva korábban a Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) (7) azt találta, hogy átlagosan 4,1 év követési idő alatt nem volt különbség a cardiovascularis morbiditásban és mortalitásban a HPK-ben kezelték és nem kezelték között. Sőt, az első év után a kardiovaszkuláris események száma 52%-kal nagyobb volt a HPK csoportban, mint a placebóval kezelték körében. Az újabb, Estrogen Replacement and Atherosclerosis (ERA) (5) tanulmány, amely az első randomizált, angiográfiával ellenőrzött szekunder prevenció vizsgálat volt, hasonló eredményre jutott.

2002 nyarán az Amerikai Egyesült Államokban egy igen jelentős klinikai vizsgálatot idő előtt megszakítottak. A vizsgálat célja a konjugált ösztrogén – medroxiprogesteron (MPA) kezelés előnyeinek, hátrányainak értékelése volt egészséges menopausás

asszonyokon. A Women's Health Initiative (WHI) (15) keretében végzett multicentrikus vizsgálat azt találta, hogy a konjugált ösztrogén – MPA kombinációt szedők körében ugyan szignifikánsan kevesebb volt a csípőtáji törések és a coloncarcinoma előfordulása, azonban magasabb arányban észleltek invazív emlőcarcinomát, coronariabetegséget, stroke-ot, tüdőembóliát, valamint epekövességet, mint a placeboval kezelt csoportban. Az előnyök és hátrányok összevetésekor a morbiditás jelentősebb volt a kezelt csoportban, miközben a mortalitás nem mutatott szignifikáns különbséget. A vizsgálatot eredetileg 2005-ben fejezték volna be, de ezen statisztikai adatok birtokában, átlagosan 5,2 kezelési év után a kombinált ösztrogén – MPA csoportnál a vizsgálatot felfüggesztették. Az így kezelt páciensek értelemszerűen azok, akik intakt uterusszal rendelkeztek. Az MPA alkalmazásának célja a méhnyálkahártya- (endometrium) rák megelőzése volt. A WHI vizsgálat azoknál, akiknél korábban hysterectomia történt és ily módon nem volt szükségük gesztagén kiegészítésre, változatlanul folytatódik, mivel jelen tudásunk szerint a placeboval és a csak konjugált ösztrogénnel kezelt csoport között nincs kimutatható morbiditási és mortalitási differencia.

A WHI vizsgálat több kérdést vet fel: Az a tény, hogy a konjugált ösztrogén monoterápiában részesülő csoport hasonló expozíciós idő után különbözött a szisztémás hatású MPA-val is kezelt populációtól, megengedi azt a feltételezést, hogy az alkalmazott gesztagén szerepet játszik az emlőtumorok gyakoriságának emelkedésében. Az Európában használatos 17- β -ösztrodiol – noretiszteron acetát (NETA) kombinációval kapcsolatban hasonló méretű megtervezett vizsgálatot nem ismerünk, csupán kisebb csoportokra vonatkozó klinikai megfigyelések kerültek közlésre. Nem elhanyagolható az sem, hogy a korábban már ismert HERS vizsgálat utánkövetése (4) is a fentiekhez hasonló eredményt adott. Ez is azonban konjugált ösztrogénnel és MPA-val történt. Szintén fontos szempont, hogy az alkalmazott konjugált ösztrogén 0,625 mg/nap dózisban került alkalmazásra, mivel a vizsgálatok indításakor ez volt az általánosan elfogadott kezelési mód. Napjainkra azonban, ennek a dózisnak a fele a megszokott. Hasonló a helyzet az ösztrodiol esetében is, ahol a csontritkulás megelőzésére használt napi adag a korábbi 2 mg-ról 1 mg-ra mérséklődött. Kérdés tehát, hogy kisebb adagokkal a WHI vizsgálathoz hasonló eredményt kapnánk-e. Megjegyzendő az is, hogy a vizsgálatban részt vevők átlagos életkora viszonylag magas volt. Nem tudhatjuk, hogy a hormonpótlás hatása hasonló lenne-e fiatalabb nőkben.

A jövőben tisztázandó tehát, hogy az ösztrogén, illetve a gesztagén milyensége, az alkalmazott dózis, a bevétel technikája, az életkor mennyiben befolyásolná az említett vizsgálatokban kapott eredményeket. Szintén alapvető fontosságú annak eldöntése, hogy a női hormon pótlást a fenti formában azért találták negatív hatásúnak, mert a menopausában bekövetkező változások módosítják az ösztrogén hatását a praemenopausához képest, vagy az orvosi alkalmazása nem megfelelő.

Nem egyértelmű az emlő-, az ovarium- és az uteruscarcinoma túlélőinek osteoporosis kezelésének céljából adott HPK megítélése sem. Adatok szólnak amellett, hogy a HPK fokozhatja a recidívák számát, más tanulmányok cáfolják ezt (13). A rendelkezésre álló információk alapján ezen betegek számára HPK-t akkor célszerű indikálni, ha a fenti szempontok tükrében a kezelés előnyei nagyobbak a potenciális kockázatánál.

A fenti kérdések eldöntéséig azonban javasolt a hormonpótlást korlátozott ideig (< 5 év), a lehető legkisebb még hatékony dózisban alkalmazni, elsősorban a menopausa szindróma tüneteinek csökkentésére, esetleg az osteoporosis rövid távú kezelésére. Ugyanakkor sem primer, sem szekunder cardiovascularis prevenció céljából alkalmazása nem ajánlott. HPK mellett megjelenő cardiovascularis betegség esetén pedig a HPK elhagyandó. Elképzelhető, hogy a majdani újabb eredmények tükrében az álláspontok változni fognak.

Tibolon

A tibolon egy speciális szintetikus vegyület, amely a szervezetben 3 aktív metabolitá alakul, amelyeknek ösztrogénszerű, progesztogénszerű, valamint androgénszerű hatásai vannak. A tibolon szövetspecifikus, az endometriumban nem okoz proliferációt, illetőleg emlőben sem írtak le stimuláló hatást. A menopausa szindróma egyes tüneteit csökkenti, pozitívan hat a libidóra.

Osteoporosis vonatkozásában a tibolon számos vizsgálatban hatékonyan csökkentette mind a corticális, mind a trabecularis csontvesztést, és ez megfigyelhető volt mind korai, mind késői menopausa esetén (14). Még nem állnak rendelkezésre prospektív adatok a csonttörési ráta változásáról tibolonkezelés alatt, bár a törési végpontú prospektív vizsgálat folyamatban van. A tibolonkezelés a kombinált folyamatos HPK alternatívájaként javasolható.

Szelektív ösztrogénreceptor-modulátorok

Az osteoporosis kezelésében nemrégiben bevezetett szelektív ösztrogénreceptor-modulátorok, a raloxifen hatékonyan csökkenti a menopausás csontvesztést, elsősorban a gerincben. A korai menopausában egyébként nem alkalmazható, mert rontja a menopausa szindróma tüneteit. A raloxifent a legkorszerűbb módszerekkel vizsgálva azt találták, hogy négyéves kezelés során a BMD-t 2–4%-kal növelte, az osteoporoticus csigolyatörések kockázatát 50–60%-kal csökkentette (1). A combnyaktörések esetében nem rendelkezünk megbízható adattal, mivel a raloxifent vizsgáló MORE tanulmányban nem volt beválasztási kritérium a csökkent csontsűrűség a combnyakon, valamint a betegek átlagos életkora is alacsonyabb volt. Ennek eredményeképpen a kontrollcsoportban sem volt nagyszámú combnyaktörött, azaz a gyógyszer hatékonysága ebben a tekintetben a MORE vizsgálat alapján nem ítéltető meg.

A raloxifen nem minden szövetben hat ösztrogénként, így pl. az uterusban és az emlőben antiösztrogénként viselkedik. Ennek alapján nem meglepő,

hogy az emlőrákok előfordulását 4 év alatt mintegy 84%-kal csökkentette. Minimálisan növelte a thromboemboliás szövődmények számát. Nem tapasztalták viszont a HPK során észlelt cardiovascularis rizikófaktorok, sőt a nagy rizikójú ischaemiás szívbeteg csoportban méréselt védőhatás is mutatkozott. Hosszú távú cardiovascularis hatásainak vizsgálata jelenleg is folyik. A raloxifen olyan késői postmenopausás nőknek ajánlható, akiknek már nincsenek menopausás tüneteik, csökkent a BMD-jük (-2,5 t-score alatt), gyorsult a csontvesztésük, és nincs fokozott thromboemboliás rizikójuk.

Biszfoszfonátok

A biszfoszfonátok a hidroxipatitához kötődve gátolják az osteoclastok működését, csökkentve a csontreszorpciót és így az osteoporoticus törések számát. Az újabb generációs aminobiszfoszfonátok, mint az alendronát és a riszedronát esetében a törésredukció átlagosan 50–60%-os, beleértve a combnyaktöréseket is. A kezelt betegek BMD-je 3 év alatt 6–10%-ot emelkedhet. Az új csont minőségileg is kifogástalan.

A legújabb, 11 vizsgálat (12 855 beteg) metaanalízise szerint (16), az alendronát 50%-kal csökkentette a csigolyakompressziók relatív rizikóját. Hat randomizált vizsgálatban (3723 beteg) szintén kb. 50%-kal redukálta az alkartörések, illetve a nem vertebrealis törések előfordulását. A combnyaktörések tekintetében, 11 vizsgálat egyesített adatai alapján (11 808 beteg), az alendronátkezelés a törési rizikó 40%-os csökkenését eredményezte. Ezek a vizsgálatok 1–4 éves követési időt tartalmaztak. A legújabb adatok a kezelés hatékonyságát tízéves követés után is igazolták.

A riszedronat napi 5 mg-os dózisban az alendronáthoz hasonlóan hatékony a csonttörésekre minden csont régióban. Ezt igazolják a nagy betegszámot (16 000) felölelő vizsgálatok (12, 20), amelyekben a csigolyatörések 69–71%-kal, a nem vertebrealis törések 49%-kal és a combnyaktörések 74–83%-kal csökkentek. A csuklótörések megelőzése nem érte el a szignifikancia határát. A csontreszorpció markerek csökkenése gyors, de mérsékelt volt. A riszedronátkezelés normális lamellaris csontszerkezetet képzett.

Rendkívül fontos az alendronát és a riszedronát megfelelő adagolási módja (éhgymorra kell bevenni egy pohár vízzel, utána fél óráig más gyógyszert bevenni vagy enni nem szabad és lefeküdni sem az esetleges refluxoesophagitis kivédése érdekében). A leggyakoribb mellékhatás a gastrooesophagealis irritáció, amelyet a fenti bevételi móddal, illetve az ilyen betegségben korábban szenvedő betegek előzetes kiszűrésével 10% alá csökkenthetünk. A gastro-intestinalis mellékhatás gyakorlatilag megszüntethető az alendronát legújabb, heti egyszeri 70 mg-os adagolást lehetővé tevő formulázásával. Ma már szinte kizárólag csak ez utóbbi formában alkalmazzuk. Az alendronát antireszorptív hatását igazolták glukokortikoidok indukálta osteoporosisban, valamint a férfiak osteoporosisában is. A férfiak esetében az alendronát az egyetlen igazolt hatású osteoporosis gyógyszer. Fontos megjegyezni, hogy minél sú-

lyosabb a csonttrikulálás, annál kifejezettebb a biszfoszfonátok jótékony hatása. Súlyos, nagy csontreszorpcióval járó osteoporosisok esetén elsőként választandó szerek.

Kalcitonin

A kalcitonin a csontlebontás hatékony élettani gátlója. Az osteoporosis kezelésére továbbra is elsősorban a naponta vagy másnaponta alkalmazott 200 IU orrpermet ajánlott. A napi 200 IU orrpermet 1 hónapig, majd 1 hónap szünet protokoll szintén hatásosnak tűnik. A PROOF tanulmány (2) 5 éve alatt 37%-os csigolyatörési rizikócsökkenést tapasztaltak napi 200 IU orrpermet mellett. Injekciós adagoláskor másnaponta 200–100 IU sc. javasolt 1 hónapig, majd 1 hónap szünet, azután kezdődik a ciklus ismét. A ciklusokat legalább 1–2 évig kell alkalmazni. Akut törések esetében naponta 200 IU sc. adása ajánlott néhány hétig. A „kúraszerű” kezelésektől semmilyen terápiás hatás nem várható.

A kalcitonin olyan, elsősorban időskori osteoporosisban szenvedő nőbetegeknek ajánlható, akiknek a biszfoszfonátok, illetve SERM-ek kontraindikáció vagy mellékhatás miatt nem adhatók. Kompressziós csigolyatörések akut fázisában különösen előnyös lehet alkalmazása, mivel hatékonyan csökkenti a fájdalmakat is. Ez a hatás a csonttöréstől független, centrális idegrendszeri hatás, amely jól kihasználható csontmetastasisok okozta fájdalmak esetén is. A kalcitonin előnye, hogy viszonylag kevés mellékhatással rendelkezik.

Egyéb terápiás lehetőségek

Fluoridok

A nátrium-fluoridot ma már nem használjuk a csonttrikulálás kezelésében. Ugyanakkor, a lassú felszívódású monofluoro-foszfát alacsony dózisban (10–20 mg/nap), intermittálóan adagolva (3 hónap kezelés, 1 hónap szünet), 3 év alatt 13%-os BMD-növekedést eredményezett, és a vertebrealis törések számát 75%-kal csökkentette (23). A nem vertebrealis törések esetén egyelőre ez a hatás nem volt kimutatható. Tekintettel arra azonban, hogy a metaanalízisek (24) eredménye nem egyértelmű, további adatokra van szükség, amelyek megérkezéig a fluoridokat csak a fentebb felsorolt gyógyszerek kontraindikációja vagy hatástalansága esetén alkalmazzuk.

Anabolikus androgének

Férfiak esetében hatékonyak, ha az osteoporosis hátterében hypogonadismus áll. Az anabolikus androgének alkalmazása nőkben mostanra háttérbe szorult. Mégis, olyan idős nőbetegekben, akiknek az izomzata sorvadt, és osteoporosisuk is van, néhány hónapig, esetleg 1–2 évig tartó adagolásától (havi 50 mg im.) pozitív hatás várható.

Tiazidok

Az utóbbi évtizedben kiderült, hogy a tiazidok évekig tartó szedése csökkenti a csonttörések rizikóját (21). Ez a hatás feltehetőleg a tiazidoknak a vizelet-

tel történő kalciumvesztést mérséklő hatásával áll összefüggésben. Önállóan nem alkalmazzuk osteoporosis kezelésére, de abban a nem ritka esetben, amikor egy betegnek egyszerre osteoporosisa és hypertóniája is van, célszerű az antihypertensív kezelés részeként tiazidot alkalmazni, mert így mindkét betegségre előnyös hatást fejtünk ki.

Statinok

Az utóbbi években felmerült annak a lehetősége, hogy a statinok hosszú távú szedése növelheti a csontsűrűséget, és csökkentheti a törési veszélyt (17). Ennek az alapja a fehérjepreniláció gátlása lenne, amely elengedhetetlenül szükséges a sejtek számára a cytoskeleton építéséhez, valamint a környezethez való kapcsolódáshoz. Ezek hiányában az osteoclast nem tud a csontfelszínhez tapadni és reszorbeálni azt. Bár ezt a hatást még prospektív vizsgálatban nem igazolták, hyperlipidaemia és osteoporosis együttes előfordulása esetén a statinok alkalmazása is esetleg két irányban fejthet ki pozitív hatást.

Parathormon analógok

Közel 70 évvel ezelőtt *Selye János* észlelte először (25), hogy a parathormont kis adagban intermittálva adagolva az addig ismert hatásával éppen ellentétes, azaz csontépítő hatást fejt ki. Az Egyesült Államokban 2002 novemberében regisztrálták az első ilyen hatású parathormonanalógot, mint gyógyszert. A klinikai vizsgálat szerint 10%-kal növelte a lumbalis gerinc BMD-t 2 év alatt, és a törések számát 50–90%-kal csökkentette. A közeljövőben várható az európai, így a magyar regisztráció is. Ez az első igazán csont-anabolikus készítmény, mivel az eddig rendelkezésre állók elsősorban a csontreszorpció gátlásán keresztül fejtették ki hatásukat.

Összegzés

Azt ma már világosan látjuk, hogy általános, az egész lakosságot érintő csontritkulásszűréseket nem érdemes végezni a rendkívül rossz költség-haszon arány miatt. Felmerült, hogy ez az arány esetleg pozitív lehet 65 éves kor fölött. Mégis, inkább a rizikóelemzés alapján célszerű kiválasztani azokat a személyeket, akiknél metabolikus osteopathia irányában célszerű vizsgálatot végeztetni. Nem győzzük eléggé hangsúlyozni az elkülönítő diagnosztika jelentőségét.

A szekunder osteoporosisok esetében az alapbetegséget kell elsődlegesen kezelni, hiszen ebben az esetben ez a fő kiváltó oka a csontvesztésnek. Természetesen, ilyenkor is szükség lehet a korrall járó csontritkulások kezelésében használt és ebben az összefoglalóban ismertetett készítményekre. A korrall járó osteoporosisok kezelésére a választandó gyógyszerek ajánlott sorrendjét a 3. táblázat tartalmazza. A mozgásterápia, illetve a fizioterápia a gyógyszeres kezelés mellett elengedhetetlen, csakúgy, mint a már csonttörést szenvedett betegek re-

3. táblázat: A gyógyszerek terápiás sorrendje korrall járó osteoporosisban

Nők
biszfoszfonátok vagy SERM kalcitonin HPK fluorid
+kalcium, D-vitamin (tiazid, statinok) +fizioterápia
Férfiak
biszfoszfonátok kalcitonin anabolikus androgének fluorid
+kalcium, D-vitamin (tiazid, statinok) +fizioterápia
SERM = szelektív ösztrogénreceptor-modulátor; HPK = hormonpótló kezelés

habilitációja. Mindezen feladatokat hatékonyan segíti Magyarországon a több, mint 110 osteoporosis centrum, ahol a betegek komplex vizsgálata és kezelése multidiszciplináris szakembergárda közreműködésével történik.

IRODALOM: 1. Barrett-Connor, E., Grady, D., Sashegyi, A. és mtsai: (The MORE Investigators): Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA*, 2002, 287, 847-857. – 2. Chesnut, C. H. 3rd., Silverman, S., Andriano, K. és mtsai: A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am. J. Med.*, 2000, 109, 267-276. – 3. Fischer, M., Lakatos, P.: A D vitamin hiányról. *Medicus Anonymus*, 1999, 6: 29-32. – 4. Grady, D., Herrington, D., Bittner, V. és mtsai (HERS Research Group): Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA*, 2002, 288, 49-57. – 5. Hodis, H. N., Mack, W. J., Lobo, R. A. és mtsai (Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial Research Group): Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann. Intern. Medicine*, 2001, 135, 939-953. – 6. Horváth C., Balogh A., Bors K. és mtsai: A MOOT 2002-es irányelvei a calcipaniás osteopathiaák diagnosztikájára. *Ca és Csont*, 2001, 4, 165-168. – 7. Hulley, S., Grady, D., Bush, T. és mtsai [Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group]: Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA*, 1998, 280, 605-613. – 8. Kanis, J. A.: An update on the diagnosis of osteoporosis. *Curr. Rheumatol. Reports*, 2000, 2, 62-66. – 9. Kristal, A. R., Cohen, J. H., Qu, P. és mtsai: Associations of energy, fat, calcium, and vitamin D with prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prevention*, 2002, 11, 719-725. – 10. Lakatos P., Horváth C., Marton I. és mtsai: A MOOT 2002-es irányelvei az osteoporosis kezelésére. *Ca és Csont*, 2001, 4, 169-172. – 11. Lakatos P., Speer G.: A D-vitamin biológiai és klinikai hatásai. *Lege Artis Medicinae*, 2002, 12, 8-17. – 12. McClung, M. R., Geusens, P., Miller, P. D. és mtsai (Hip Intervention Program Study Group): Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *Hip Intervention Program Study Group. N. Engl. J. Med.*, 2001, 344, 333-340. – 13. Miller D. S., Lin K., Runowicz C. D.: Javasoljunk-e hormonpótló kezelést a petefészek- és méhtestrák túlélőinek? *Nőgyógyászati és Szülészeti Továbbképző Szemle*, 2002, 4, 102-110. – 14. Modelska, K., Cummings, S.: Tibolone for postmenopausal wo-

men: systematic review of randomized trials. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, 2002, 87, 16-23. – 15. *Neves-e-Castro, M., Samsioe, G., Dören, M. és mtsai:* Results from WHI and HERS II-implications for women and the prescriber of HRT. *Maturitas*, 2002, 42, 255-258. – 16. *Parker, C. R., Blackwell, P. J., Fairbairn, K. J. és mtsai:* Alendronate in the treatment of primary hyperparathyroid-related osteoporosis: a 2-year study. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, 2002, 87, 4482-4489. – 17. *Pasco, J. A., Kotowicz, M. A., Henry, M. J. és mtsai:* Geelong Osteoporosis Study. Statin use, bone mineral density, and fracture risk: Geelong Osteoporosis Study. *Arch. Intern. Med.*, 2002, 162, 537-540. – 18. *Poór G. Szathmári M. Balogh A.:* Az osteoporosis diagnózisa, prevenciója és kezelése. *Orv. Hetil.*, 1998, 139, 889-901. – 19. *Ralston, S. H.:* Genetic control of susceptibility to osteoporosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002, 87, 2460-2466. – 20. *Reginster, J., Minne, H. W., Sorensen, O. H. és mtsai:* Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporosis International*, 2000, 11, 83-91. – 21. *Reid, I. R., Ames,*

R. W., Orr-Walker, B. J. és mtsai: Hydrochlorothiazide reduces loss of cortical bone in normal postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Am. J. Med.*, 2000, 109, 362-370. – 22. *Riggs, B. L., Khosla, S., Melton, L. J. 3rd:* The assembly of the adult skeleton during growth and maturation: implications for senile osteoporosis. *J. Clin. Invest.*, 1999, 104, 671-672. – 23. *Ringe, J. D., Kipshoven, C., Coster, A. és mtsai:* Therapy of established postmenopausal osteoporosis with monofluorophosphate plus calcium: dose-related effects on bone density and fracture rate. *Osteoporosis International*, 1999, 9, 171-178. – 24. *Rubin, C. D., Pak, C. Y., Adams-Huet, B. és mtsai:* Sustained-release sodium fluoride in the treatment of the elderly with established osteoporosis. *Arch. Intern. Med.*, 2001, 161, 2325-2333. – 25. *Selye, H.:* On the stimulation of new bone formation with parathyroid extract and irradiated ergosterol. *Endocrinology* 1932, 16, 547-558

(Lakatos Péter dr., Budapest, Korányi S. u. 2/a 1083
e-mail: lakpet@bell.sote.hu)

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



A rehabilitáció gyakorlata

Szerkesztette: Huszár Ilona,
Kullman Lajos, Tringer László

A rehabilitáció sajátosságainak összefoglalását követően az állapotfelmérés, a tervekészítés módszerével ismerkedhet meg az olvasó az orvosi, a pszichológiai, a pedagógiai, a szociális feladatok megoldásának szemszögéből. A szerzők külön foglalkoznak a családorvos szerepével és feladataival, valamint a gerontopszichiátriai speciális kérdésekkel, melyek az átlagéletkor növekedésével egyre időszerűbbé válnak. A második rész módszerspecifikus. Részletezi a fizioterápiát 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 élettani és genetikai tényezők szerepét, valamint az in vitro és a képalkotó diagnosztika újabb, fontos ismérveit követnek. Ez a felépítése követte az endokrinológia 14 részletes, gyakorlati jellegű fejezetének, amelyek ismertetik a gyermek- és időskor, valamint a nőgyógyászati endokrinológia sajátosságait, továbbá a szükséges műtéti megoldásokat is. Mindezeket a ma népbetegségnek számító, legfontosabb anyagcsere-betegségek (elhízás, cukorbetegség, zsír- és csontanyagcsere-zavarok) ismertetése követi. Az áttekinthetőséget és a megértést számos ábra és táblázat segíti.

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



VITAMINTERÁPIA

Vitamin D₃ Fresenius



- 1000 NE tablettánként, felezővonallal ellátva
- pontos adagolhatóság
- bizonyított, bevált, megbízható hatás
- kalciummal kombinálva is alkalmazható
- alacsony ár

Bázisterápia az osteoporózisban

Fresenius Kabi Hungary Kft.

1036 Budapest, Lajos u. 48-66.
Tel: 250 8371, Fax: 250 8372;
E-mail: info@fresenius-kabi.hu
Rendelésfelvétel: 250 8350



Fresenius
Kabi

Óvjuk az életét

Hám eredetű petefészekrákok első vonalban alkalmazott paclitaxel-carboplatin kezelésével szerzett korai tapasztalatok

Lehoczky Ottó dr. és Pulay Tamás dr.

Országos Onkológiai Intézet, Nőgyógyászati Osztálya, Budapest
(osztályvezető főorvos: Pulay Tamás dr.)

Bevezetés: A hám eredetű petefészekrákok adjuváns kezelésében az 1990-es évek közepétől világszerte az első vonalban alkalmazzák a paclitaxel-carboplatin tartalmú kemoterápiás kombinációkat. **Célkitűzés:** Az Országos Onkológiai Intézet Nőgyógyászati osztályán 2000 novembere és 2002 decembere között alkalmazott első vonalú paclitaxel-carboplatin kezelés eredményének értékelése. **Anyag és módszer:** Az I-IV. stádiumba tartozó 87 betegben a paclitaxelt 175 mg/m²/3 óra, a carboplatint pedig AUC 5 dózisban alkalmaztuk. A betegek életkora 54 ± 9,8 év volt. Az I. stádiumba a betegek 18,4%-a, a II.-ba 4,6%-uk, a III.-ba 52,9%-uk a IV-be pedig 8%-uk tartozott. A betegek 16,1%-ában a beküldő intézmény a stádiumot nem közölte. A progressziómentes túlélés statisztikai értékelése a Kaplan és Meier-féle product-limit eljárás szerint történt. **Eredmények:** A legtöbbször 6 ciklusban alkalmazott kezelés után közvetlenül a teljes daganatmentességet jelentő teljes válasz (CR) az I., II., III. és IV. stádiumban 100%, 50%, 71,7% és 71,4%, a felméréskor (2002. december 16.) pedig 100%, 50%, 52,2% és 42,9% volt. A kemoterápia végén a 87 közül 67 betegben (77%) CR-t rögzítettünk. **Következtetések:** A rövid követési idő miatt egyelőre csak a kemoterápia befejezésekor megfigyelhető közvetlen hatás értékelhető. Az összes betegre vonatkozóan elért 77% CR hasonló az irodalomban közöltekhez. A további betegkövetés feldolgozása fogja majd a kezelés végső eredményét értékelni.

Kulcsszavak: petefészekrák, paclitaxel, carboplatin, első vonal kemoterápia

Early results of first-line chemotherapy with paclitaxel and carboplatin in patients with epithelial ovarian cancer. **Introduction:** Paclitaxel-carboplatin combination chemotherapy has been administered worldwide in the first-line adjuvant treatment of epithelial ovarian cancers since the mid 1990's. **Aim:** Goal was to evaluate the early results of the first-line paclitaxel-carboplatin treatment practiced at the Gynecological Department of National Institute of Oncology, Budapest between November 2000 and August 2002. **Patients and methods:** Paclitaxel and carboplatin were administered in the doses of 175 mg/m²/3 h and AUC 5, respectively. Average age of patients was 54 ± 9.8 years. The patients were considered into stage I in 18.4% and in stage II-III and IV in 4.6%, 52.9% and 8%. The surgeon did not reported the stage in 16.1% of patients. Statistical analysis was performed by the product limit method of Kaplan and Meier. **Results:** The progression free interval was found to be 100%, 50%, 71.7% and 71.4% in stages I, II, III and IV, at the end of the 6th chemotherapy course and decreased to 100%, 50%, 52.2% and 42.9% in the same stages at the time of evaluation (16 December 2002). Authors found a 77% CR in the patients at the end of chemotherapy. **Conclusion:** Only progression free interval till the end of treatment could be evaluated because of the short follow up periode. The observed 77% CR is similar to the data of the literature. The final conclusions will be made by later follow up.

Key words: paclitaxel, carboplatin, first-line chemotherapy, ovarian cancer

Rövidítések: AGO = német Nőgyógyász Onkológus Munkacsoport (Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie; AUC = görbe alatti terület (area under curve, mg/ml.min); CR = teljes válasz (complete response); CRB = carboplatin; CT = komputertomográfia; GOG = amerikai Nőgyógyász Onkológus Csoport (Gynecologic Oncology Group); ICON-3: 3. Nemzetközi Petefészekdaganat Együttműködési vizsgálat (3rd International Collaborative Ovarian Neoplasm study); NA = nincs adat; OR = általános válasz (a teljes és részleges válaszok összegét jelenti, overall response); OS = általános túlélés (daganattal és daganatmentesen élő betegek összességét jelenti, overall survival); P = cisplatin; PFI = progressziómentes időtartam (progression free interval); PD = progresszió (progressive disease); PTXL = paclitaxel

A hám eredetű petefészekrákok kezelésében az 1990-es évektől vált egyre elterjedtebbé a paclitaxelt (PTXL) és valamilyen platinaszármazékot tartalmazó kemoterápiás kombináció és ma ez az első vonalban választandó adjuváns terápia (1, 13). Eleinte a kiújult daganatok kezelésére használták, majd a műtet követő első vonalú adjuváns kezelésben is általánossá vált. A beteg számára kényelmesebb adagolási mód és kevesebb mellékhatás miatt az ismert platina származékok közül általában a carboplatint (CRB) alkalmazzák. Magyarországon 2000 novemberében

kezdtek a PTXL/CRB kombinációt az ilyen típusú daganatok második vonalú kemoterápiájaként alkalmazni. Miközben megfelelő tapasztalatot szereztünk a sokszor súlyos fokú hiperszenzitív reakciókat is okozó kezelések végzésében, a saját és mások adatai alapján kiderült, hogy a kezelések a második vonalban nem hoztak átütő eredményeket (8). Az időközben befejeződött, nagy beteganyagban végzett randomizált vizsgálatok értékelése viszont azt igazolta, hogy a PTXL/CRB kezelés eredményei az első vonalban alkalmazva meghaladják a korábban alkalmazott kezeléseket, ezért Magyarországon is elkezdtük a PTXL/CRB kezelést az első vonalban alkalmazni. Az Országos Onkológiai Intézet Nőgyógyászati osztályán 2000. november 30. óta alkalmazzuk a hám eredetű petefészekrákok adjuváns kemoterápiájában első vonalban PTXL/CRB kezelést. Ismereteink szerint a fenti kezelés értékeléséről hazánkban még nem jelent hasonló beszámoló. Jelen dolgozatban a 2000. november 30. és 2002. augusztus 28. között az első vonalban alkalmazott PTXL/CRB kezeléssel szerzett kezdeti tapasztalatokról számolunk be.

Anyag és módszer

Az Országos Onkológiai Intézet Nőgyógyászati osztályán 2000. november 30. és 2002. augusztus 28. között 92 hám eredetű petefészekrákban szenvedő betegben végeztünk első vonalú PTXL/CRB kemoterápiát. A jelen felmérésben nem szerepel az a 3 beteg, akik megelőzően már más rosszindulatú daganatos betegségben is szenvedtek, és az időközben kiújult daganat (pl. agyi recidiva) petefészek eredetét nem sikerült biztonsággal igazolni. Nem szerepel a felmérésben az a két beteg sem, aki a méhben, ill. a kulcsfontosságú nyirokcsomóban kialakult áttét miatt a kemoterápia mellett egyidejűleg sugárkezelésben is részesült. A továbbiakban tehát a csak PTXL/CRB kemoterápiát kapott, és előzetesen egyéb daganat miatt még nem kezelt 87 beteg adatait összesítettük.

A kezeléskor a betegek 3 órás PTXL infúziót kaptak 175 mg/m² dózisban, majd ez után carboplatin (CRB) infúziót, AUC 5 dózisban. A kezelés toxikus mellékhatásait szteroiddal és antihisztaminnal kivédő premedikáció részletes leírását, csakúgy mint a carboplatin adásához szükséges AUC (koncentráció-idő görbe alatti terület, area under curve) magyarázatát a második vonalban alkalmazott hasonló kezelés értékeléséről szóló beszámolóban már részleteztük (8). A CRB dózisának kiszámításához az ún. Calvert-formula (4) alapján kidolgozott számítógépes programot használtuk (Paraplatin Dose Calculator. Cancer Technologies, Tucson, Arizona, 1992). Az említett Calvert-formula szerint a carboplatin dózisa (mg) = AUC (GFR + 25), ahol GFR a glomerularis filtrációs rátát jelenti. A kezelés előtt valamennyi alkalommal elvégeztük a mennyiségi és minőségi vérkép, a máj és vesefunkciók, ionogram, vércukor, valamint a CA125 marker meghatározását. A kezelések 21 napos szünet után ismétlődtek, vérképellenőrzés a 14. napon történt. A kezelések során egy esetben sem volt szükség dóziscsökkentésre. Két alkalommal alakult ki gyógyszeres beavatkozást igénylő súlyos hiperszenzitív reakció, azonban annak megszüntetését követően a reindukció (9) sikeresen elvégezhető volt. Más, lényeges mellékhatás a kezelések során nem jelentkezett.

A betegek átlagos életkora 54 ± 9,8 (szélső értékek 18 és 69) év, a medián ciklusszám 6 (szélső értékek 2 és 11) volt. Ha a betegben a petefészekrák esetén javasolt műtét (hasi feltárásból a méh és -függelék, valamint a cseplesz eltávolítása) megtörtént, akkor az irodalomban elfogadott 6 alkalommal PTXL/CRB kezelést végeztünk. Ha nem sikerült a fenti műtétet elvégezni az első beavatkozás során, akkor 3 kemoterápiás ciklust követően – ha a daganatos státusz és a beteg állapota azt lehetővé tették – második tekintő műtétet végeztünk. Ennek során az eredetileg is tervezett műtét elvégzésére törekedtünk, majd még legalább 3 ciklus kemoterápiát kapott a beteg. Mindkét esetben a 6. ciklust követően elvégzett ellenőrző vizsgálatoktól tettük függővé a további kezelést.

Meg kell még jegyezni, hogy ha az első műtét során a fent felsorolt szerveken kívül is találni még daganatot – és az kimetszhető a beteg veszélyeztetése nélkül – akkor lehetőleg törekedni kell azok eltávolítására is. Egyes nőgyógyászati onkológiai iskolák korai stádium esetén még a hashártya mögötti terület nyirokcsomóinak feltárást is javasolják. A műtét eredményességét ma akkor tartják optimálisnak, ha az esetlegesen visszamaradó daganat(ok) legnagyobb átmérője 1 cm-nél nem nagyobb.

Ha a klinikai daganatmentességen kívül a daganatjelző (CA 125) szintje normalizálódott, valamint a hasi és kismedencei CT-kontroll is negatív eredményt mutatott, további kezelést nem végeztünk. Ha az utóbbiak még daganat meglétét igazolták, a kezelést folytattuk azok negatív-vá válásáig, vagy a daganatos folyamat kezelésére bekövetkező progressziójáig. Utóbbi esetben második vonal kemoterápiára váltottunk. A betegek többsége (71/87 = 81,6%) legalább 6 ciklus PTXL/CRB kezelést kapott, ennél kevesebbet pedig 16/87 = 18,3%-uk. Utóbbiak közé a kezelés során kialakult progresszió következtében második vonal kemoterápiára kényszerült betegek kerültek.

A betegek közül 16/87 (18,4%) az I. stádiumba, 4 (4,6%), 46 (52,9%) és 7 (8,0%) pedig a II., III. és IV. stádiumba tartozott. A beküldő intézet adatainak pontatlansága miatt 14 betegben (14/87 = 16,1%) a stádium besorolás nem volt elvégezhető. Sajnos 26 beteg (26/87 = 29,8%) esetén a daganatos érettség fokát (grading) sem közölték. A PTXL/CRB kezeléseket értékelésért évente tervezzük ismételtén újra elvégezni, s talán egy következő felmérésben az utóbbiak szerepét is tudjuk majd értékelni (1. táblázat).

A betegeket a kezelést követően 2 havonta ellenőriztük, amikor is a szérumból daganatjelző (CA 125) vizsgálat, nőgyógyászati kétkezes és végbél-hüvelyi vizsgálat, valamint a kezelést követő 1 hónap elteltével, majd esetleges tumorgyanú esetén CT-vizsgálat történt. A 87 beteg közül összesen egy (52 éves, IA, G1 stádiumú, optimális műtéten és ezt követő kemoterápián átesett) betegről nincs pontos információ. Tudomásunk szerint öt abban az intézményben ellenőrzik, ahol a műtétet is végezték. A jelen értékelés a 2002. december 16-i állapotot tükrözi.

A statisztikai értékeléshez és a grafikus ábrázoláshoz a GraphPad Software Inc. (San Diego, USA) GraphPad PRISM (version 2.0) programcsomagot használtuk. A progressziómentes túlélési valószínűség meghatározása a Kaplan és Meier-féle product-limit eljárás szerint történt (7).

Eredmények

A 87 beteg 529 ciklusban kapta a PTXL/CRB kezelést. A kezelés hatékonyságának felmérésekor stádiumonkénti felosztásban is vizsgáltuk az eredménye-

1. táblázat: A PTXL/CRB kezelés eredményessége stádiumok szerint

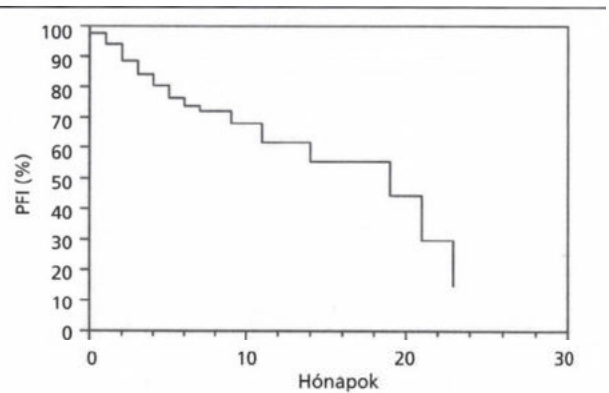
Stádium	No	%	Cikl.	PTXL/CRB utáni		Ellenőrzéskor CR (No/%)	PFI
				PD (No/%)	CR (No/%)		
I.	16	18,4	4-7	0 (0)	16 (100)	16/16 (100,0)	3-20
II.	4	4,6	4-6	2 (50)	2 (50)	2/4 (50,0)	2-20
III.	46	52,9	2-11	13 (28,3)	33 (71,7)	24/46 (52,2)	1-20
IV.	7	8,0	3-9	2 (28,6)	5 (71,4)	3/7 (42,9)	2-19
X.	14	16,1	6	3 (21,4)	11 (78,6)	8/14 (57,1)	3-23
Összesen	87	100,0	2-11	20 (22,9)	67 (77,0)	53/87 (60,9)	Átlag 8,7 ± 6

No = betegek száma; % = betegek %-os aránya; Cikl. = kezelési ciklusok száma; PTXL = paclitaxel; CRB = carboplatin; PFI = progressziómentes időtartam; PD = progresszió; CR = teljes válasz (complete response); X = nem történt stádiummeghatározás

ket (1. táblázat). Az I. stádiumba tartozó 16 beteg a 6 ciklus kemoterápia után és az azóta eltelt 3-20 hónapos időszakban is tumormentes maradt. A négy II. stádiumú beteg közül kettőben májjáttét jelentkezett a 4. PTXL/CRB ciklus után és a progresszió miatt második vonalú kemoterápiára váltottunk, a másik két beteg a 8-20 hónapos követési időszak alatt tumormentes.

A legtöbb beteg (46) a III. stádiumba tartozott. Közülük 33 beteg (33/46 = 71,7%) a kezelés végén (azaz általában a 6. PTXL/CRB ciklust követően) klinikailag, marker (CA 125) szerint és CT alapján is daganatmentessé vált. A III. stádiumba tartozó másik 13 betegben a daganat progrediált (13/46 = 28,3%), és második vonalú kemoterápia végzésére kényszerültünk. A daganatmentessé vált 33 beteg közül további 9 betegben figyeltünk meg daganatkiújulást az első kezelés végétől számított 3-20 hónapon belül. Ez azt jelenti, hogy a III. stádiumú betegek csaknem felében (24/46 = 52,2%-ban) kialakult daganatos progresszió, s csak 22/46 = 47,8%-ban találtunk daganatmentességet (CR) a felmérés időpontjában. A felmérés idejéig terjedő időszakban csak III. stádiumú betegben következett be biztosan a daganat okozta halál. Egy 3c,G3 stádiumú beteg 2 ciklus PTXL/CRB kezelést követően halálozott el, 4 másik III. stádiumú beteg pedig 2, ill. 4 kemoterápiás ciklust követően igen leromlott általános állapotban már nem jelentkezett újabb kezelésre osztályunkon. Az utóbbi 5 beteg mindegyikében közös volt, hogy nem sikerült bennük optimális műtétet végezni.

Bár a IV. stádiumú 7 beteg közül 5 teljes választ (CR, complete response) mutatott a kemoterápia végén (5/7 = 71,4%), a felmérés idején (3-19 hónap elteltével) többségükben (4/7 = 57,1%) már progrediált daganat. A hiányos adatok miatt a pontosan nem besorolható (az 1. táblázatban az X stádiumba került) 14 beteg közül 11 (78,6%) daganatmentes a kemoterápia végén, ill. (57,1%) tünetmentes a felmérés idején. A pontos adatok beküldése után ezeket az eredményeket a megfelelő stádiumoknál kell majd a későbbiekben értékelni. A kezelés eredményességét jelző progressziómentes időszak (progression free interval, PFI) stádiumonkénti összesítése az 1. táblázatban olvasható. A felmérési időpontban (2002. december 16.) az összes beteget figyelembe véve átlagosan 8,7 ± 6 hónapos PFI-t regisztráltunk. A statisztikai feldolgozás alapján készített 1. ábra azt



1. ábra: Az első vonalban adott PTXL/CRB kezeléssel elért progressziómentes időtartam (%)
PFI = progressziómentes időtartam

mutatja, hogy a kezelést követő 12. hónapban a PFI valószínűsége 62%, és ez a 20. hónapban már 46%-ra csökken.

Megbeszélés

A hám eredetű petefészekrákok adjuváns kezelésében a PTXL-t az 1990-es évektől, eleinte a második vonalban, majd megfelelő tapasztalatok megszerzését követően az első vonalban alkalmazzák (1, 13). A monoterápiához képest hatékonyabb kombinált kezelések vizsgálatok bebizonyosodott, hogy a kombinációkban alkalmazott platinaszármazékok hatékonysága megfelelő dózis esetén egyforma. Ezt bizonyította a német nőgyógyász onkológus munkacsoport [Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO)] is, akik a PTXL-cisplatin (P) és a PTXL/CRB kombináció összehasonlításakor azonos hatékonyságot találtak: a PFI 15,5, ill. 17,25 hónap volt (a különbség statisztikailag nem volt szignifikáns) (3).

A petefészekrákos betegek PTXL/P kezelését felmérő első nagy randomizált vizsgálatban az amerikai Nőgyógyász Onkológus Csoport (Gynecologic Oncology Group, GOG) a PTXL-t (135 mg/m², 24 órás infúzióban) és P-t (75 mg/m²) tartalmazó kombinációval előrehaladott petefészekrákokban 18 hónapig tartó PFI-t és 38 hónapig tartó túlélést értek el

2. táblázat: Első vonalú PTXL tartalmú kombinációk eredményei az irodalomban

Szerző, év	Protokoll neve	Kezelési forma	CR (%)	OR (%)	PFI (hó)	OS (hó)
McGuire, 1996	GOG-111	PTXL/P	51	73	18	38
Bookman, 1996	–	PTXL/CRB	67	75	15	28
du Bois, 1999	AGO	PTXL/CRB	NA	71	17	NA
Piccart, 2000	Európai-kanadai	PTXL/P	41	59	16	36
Harper, 2002	ICON-3	PTXL/CRB	NA	NA	17	39
Átlag		53	70	17	35	

CR = teljes válasz (complete response); OR = általános válasz (overall response); PFI = progressziómentes időtartam; OS = általános túlélés (overall survival); PTXL = paclitaxel; P = cisplatin, CRB = carboplatin; GOG = amerikai Nőgyógyász Onkológus Csoport (Gynecologic Oncology Group); AGO = német Nőgyógyász Onkológus Munkacsoport (Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie); ICON-3 = 3. Nemzetközi Petefészekdaganat Együttműködési vizsgálat (3rd International Collaborative Ovarian Neoplasm study); NA = nincs adat

(2. táblázat). Ez az eredmény statisztikailag szignifikánsan jobb volt, mint a klasszikus P-cyclophosphamid kezeléssel elérhető 13 hónapos PFI, ill. a 24 hónapos túlélés (10).

A GOG tanulmány alapján végzett európai-kanadai vizsgálat megerősítette az amerikai eredményeket. A PTXL/P kezeléssel elért 59% OR (általános válasz, overall response) és 41% CR (teljes klinikai remissziót jelentő teljes válasz, complete response) szignifikánsan jobb volt ($p = 0,01$), mint a cyclophosphamid/P kezelés eredményezte 45% OR és 27% CR. A 38,5 hónapos követési időszak alatt a PTXL/P, ill. cyclophosphamid/P kezeléssel 15,5 és 11,5 hónap PFI-t ($p = 0,0005$) és 35,6, ill. 25,8 hónap OS-t ($p = 0,0016$) regisztráltak (12).

Bookmann és mtsai a PTXL/CRB kezelést értékelve a GOG-111 vizsgálatban megfigyeltekhez képest valamivel jobb választ (CR 67%, OR 75%) és valamivel rosszabb túlélési eredményeket (PFI 15, OS 28 hónap) találtak (2).

Úgy tűnik, hogy az előzőekhez csaknem hasonló eredmények várhatók az 1998-ban lezárult 2074 betegben végzett ICON-3 (3. Nemzetközi Petefészekdaganat Együttműködési vizsgálat, 3rd International Collaborative Ovarian Neoplasm study) vizsgálatról is. A felmérésben PTXL/CRB kombinációt, a hagyományos cyclophosphamid/P, valamint a monoterápiában adott CRB kezelést hasonlították össze. Bár a rövid követési idő miatt még nem véglegesek az eredmények, azonban a korai értékelés szerint a PTXL/CRB kezelés kiskorban eredményesebb a hagyományos kezeléseknél (PFI 16,8, ill. 16,2 hónap és OS 38,7, ill. 36 hónap) (5).

A fenti – csak részben lezárult – nagy nemzetközi randomizált vizsgálatok a PTXL/CRB kezelésnek a hagyományos kezelésekhöz képest hatékonyabb voltát igazolták. Az Intézetünkben alkalmazott hasonló kezeléssel még csak a korai eredményeket lehet leszűrni. A tervezett 6 kemoterápiás ciklus befe-

jeztét követően a betegek 77%-ában CR-t figyeltünk meg, ez hasonló az irodalmi adatokhoz (11). Az eredmények azt mutatják, hogy a véletlenszerűen kezelésre került beteganyagban a PTXL/CRB alkalmazásával az irodalmi adatokhoz hasonló eredmények elérhetőek.

IRODALOM: 1. Berek, J. S., Bertelsen, K., du Bois, A. és mtsai: Advanced epithelial ovarian cancer: 1998 consensus statements. *Ann. Oncol.*, 1999, 10 (Suppl. 1), 87-92. – 2. Bookman, M. A., McGuire, W. P., Kilpatrick, D. és mtsai: Carboplatin and paclitaxel in ovarian carcinoma: a phase I study of the Gynecologic Oncology Group. *J. Clin. Oncol.* 1996, 14, 1895-1902. – 3. du Bois, A., Luck, H. J., Meier, W. és mtsai: Carboplatin/paclitaxel versus cisplatin/paclitaxel as first-line chemotherapy in advanced ovarian cancer: an interim analysis of a randomized phase III trial of Arbeitsgemeinschaft Gynakologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group. *Semin. Oncol.*, 1997, 24 (Suppl. 15), 44-52. – 4. Calvert, A. H., Newell, L. A., Gumbrell, L. A. és mtsai: Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J. Clin. Oncol.*, 1989, 7, 1748-1756. – 5. Harper, P.: Current clinical practices for ovarian cancers. *Semin. Oncol.*, 2002, 29 (Suppl. 8), 3-6. – 6. Harries, M., Gore, M.: Chemotherapy for epithelial ovarian cancer – treatment at first diagnosis. *Lancet Oncol.*, 2002, 3, 529-536. – 7. Kaplan, E. L., Meier, P.: Nonparametric estimation from incomplete observations. *J. Am. Stat. Assoc.* 1958, 53, 457-481. – 8. Lehoczky O., Bagaméri A., Udvary J. és mtsai: Kiújult petefészekrákban második vonalú kemoterápiaként alkalmazott paclitaxel kezelés értékelése. *Orv. Hetil.*, 2001, 142, 2299-2301. – 9. Lehoczky O., Bagaméri A., Pulay T.: Paclitaxel kezelés sikeres újraindítása (reindukciója) hiperszenzitív reakcióváltást követően. *Orv. Hetil.*, 2002, 143, 2189-2191. – 10. McGuire, W. P., Hoskins, W. J., Brady, M. F. és mtsai: Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.*, 1996, 334, 1-6. – 11. Ozols, R. F.: Introduction. *Semin. Oncol.*, 2002, 29 (Suppl. 1), 1-2. – 12. Piccart, M. J., Bertelsen, K., James, K. és mtsai: Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2000, 92, 699-708. – 13. Thigpen, J. T.: Chemotherapy for advanced ovarian cancer: overview of randomized trials. *Semin. Oncol.*, 2000, 27 (Suppl. 7), 11-16.

(Lehoczky Ottó dr., Budapest, Ráth Gy. u. 7–9. 1122 e-mail:lehoczky@oncol.hu)

„A penicillint senki sem találta fel, mert végtelen idő előtt a természet és egy bizonyos penész már előállította...

Nem én találtam fel a penicillin alapanyagát,
csupán felhívtam rá az emberek figyelmét és nevet adtam neki.”

Alexander Fleming

A Renitec-család új tagja

A célértékek könnyebben elérhetőek

Nagyobb vérnyomás-csökkentő hatás¹

- + Az enalapril minden előnyével
- + Kényelmes, napi egyszeri adagolás



Szisztolés
vérnyomás



további 12 Hgmm csökkenés az enalaprilhoz* képest

Diasztolés
vérnyomás



további 7 Hgmm csökkenés az enalaprilhoz képest

Multicentrikus, randomizált, placebokontrollált, duplavak hatékonyági 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 placebocsoport (n=98) csak 20 mg enalapril. A kombinációs csoportban elért további vérnyomáscsökkenés nagyságát a randomizációkor mért értékhez képest tüntették 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 Magyarország KFT.
1123 Budapest, Alkotás út 50., Tel.: 224-8200, Fax: 224-8288

20 mg enalapril maleát + 6 mg hidroklorotiazid, MSD

Renitec[®] Plus 

Humán leukocyaantigének genetikai vizsgálata antifoszfolipid szindrómával társult rheumatoid arthritisben

Varga Eszter dr.¹, Petró Ágnes¹, Rajczi Katalin dr.³, Jáger Rita dr.² és Varga László dr.¹

Vas Megye és Szombathely Megyei Jogú Város Markusovszky Kórház Reumatológiai Osztály (osztályvezető főorvos: Náfrádi Lilla dr.)¹

Országos Vérellátó Szolgálat Szombathelyi Területi Vérellátó Intézete (osztályvezető főorvos: Jáger Rita dr.)²

Országos Gyógyintézeti Központ Hematológiai és Immunológiai Intézet, Immungenetikai Osztály (mb. osztályvezető főorvos: Rajczi Katalin dr.)³

A szerzők két rheumatoid arthritises betegükben antifoszfolipid szindrómát észleltek társult betegségként. A diagnózist mindkét esetben a klinikai tünetek mellett az antikardiolipin ellenanyagok kimutatása tette lehetővé. A humán leukocyaantigének genetikai vizsgálata során azt találták, hogy mind a rheumatoid arthritisre, mind az antifoszfolipid szindrómára jellemző genetikai markerek jelen voltak mind a két betegükben. Ezek a rheumatoid arthritis vonatkozásában a HLA-DRB1*0101 allél a nőbetegben, és a HLA-DRB1*0401 a férfi betegben. Az antifoszfolipid szindrómát jellemző allélek közül a HLA DQB1*0602 mindkét betegben kimutatható volt, ezenkívül a férfi betegben a HLA DQB1*0302 is.

Kulcsszavak: antifoszfolipid szindróma, rheumatoid arthritis, HLA genetika

Genetic investigation of human leukocyte antigens in rheumatoid arthritis patients with antiphospholipid syndrome. Two rheumatoid arthritis patients with antiphospholipid antibody syndrome were observed. The diagnosis was established by the clinical signs and the measurement of anticardiolipin antibodies. As a result of the genetic investigations, typical HLA markers of the rheumatoid arthritis and those of the antiphospholipid antibody syndrome were found in both patients. In connection with rheumatoid arthritis they were the HLA-DRB1*0101 allele in the female and the HLA-DRB1*0401 in the male patient. With regards to antiphospholipid antibody syndrome, the HLA alleles were the HLA DQB1*0602 in both patients and the HLA DQB1*0302 in the male patient.

Key words: antiphospholipid antibody syndrome, rheumatoid arthritis, genetic markers of HLA

Az antikardiolipin ellenanyagok klinikai jelentőségét Harris és mtsai foglalták össze 1983-ban (7). Ma már tudjuk, hogy külön kell választani az antikardiolipin (antifoszfolipid) ellenanyag pozitivitást és az antifoszfolipid szindrómát (2). Az ellenanyagok megjelenése részben a véralvadásra gyakorolt hatással mérhető – ez az ún. lupus antikoagulans pozitívitás (3) – részben a kardioprotein-glikoprotein komplex ellen irányuló ellenanyagok szintjének mérésével igazolható (7, 9). E mérést korábban RIA (radiimmuno-assay) módszerrel, ma már ELISA technikával (enzyme-linked immunoabsorbent assay) végzik. Amennyiben az ellenanyag pozitívításhoz klinikai tünetek – artériás és/vagy vénás thrombosis, thromboembolia, ismétlődő spontán vetélés – is társulnak, akkor beszélünk antifoszfolipid szindrómáról. Korábban a kórkép ismérvének tartották a csökkent thrombocytaszámot is, ez azonban az 1999-ben megjelent konszenzuskonferencia kritériumanyagában már nincs feltüntetve (20). A betegség autoimmun jellegű és lehet önálló entitás, ilyen-

kor beszélünk primer antifoszfolipid szindrómáról. Lehet másodlagos kórforma is, ebben az esetben különböző betegségekhez, gyógyszerhatásokhoz társulnak a szindróma klinikai tünetei (2, 6). E csoportba sorolható a szisztémás autoimmun kórképekhez társult forma, amely leggyakoribb szisztémás lupus erythematosusban (7, 10, 11).

Ebbe a csoportba tartozik az a ritkább eset is, amikor a tünetegyüttes rheumatoid arthritishez társul (16, 18, 21).

A betegség keletkezéséről, arról, hogy mi indítja el a kórfolyamatot, nagyon keveset tudunk. Az antifoszfolipid autoantitestek genetikai kapcsolatára utal, hogy ezek jelenlétét a HLA DR/DQ-allél polimorfizmus befolyásolhatja (4, 19).

Betegeink kórtörténeti adatait azért tartjuk bemutatásra érdemesnek, mert részletes klinikai ismertetést a rheumatoid arthritisben jelentkező antifoszfolipid szindrómáról a magyar irodalomban nem találtunk. Másrészt azért, mert a rheumatoid arthritishez társuló antifoszfolipid szindrómás betegek hu-

mán leukocyaantigén molekuláris genetikai vizsgálatára utaló adatokat, ismereteink szerint, az első között van lehetőségünk közölni az irodalomban.

Esetismertetés

Első eset: A 48 éves nőbeteg anamnézisében két terhesség és két szövődménymentes szülés szerepel 1972-ben és 1974-ben. 1978-ban Leptospira-fertőzésen esett át. Sokízületi gyulladás klinikai tünetei miatt első alkalommal 1996 márciusában észleltük osztályunkon. Polyarthritist diagnózissal bocsátottuk haza. A rheumatoid arthritis diagnózis akkor, az amerikai rheuma kollégium kritériumait figyelembe véve még nem volt bizonyítható. Egy évvel később 1997 márciusában pleuritis exsudativa és boka-, térd-, csukló-, láb- és kéz kisízületi gyulladás tünetei miatt a Markusovszky Kórház I. sz. Belgyógyászati Osztályán észlelték. Onnan vettük át az ízületi betegség tisztázása és a gyógykezelés beállítása céljából. Belső szervi státusából kiemeljük a következőket: közepesen fejlett és táplált nőbetegnél részarányos mellkast, kissé érdes alaplégzést, ritmusos szív működést, tiszta, megfelelően ékelt szívhangokat, puha, betapintható hasat, elérhető májat, normális nagyságú lépét, szabad vetetájakat találtunk, RR: 100/70 Hgmm, pulzusszám: 76/min. volt. Mozgásszervi vizsgálattal: nyaki gerincmozgásokban normális flexiót, kissé beszűkült, fájdalmas extenziót és lateralflexiót, mindkét vállban jó ízületi mozgás mellett crepitatiót, duzzadt, nyomásérzékeny csuklókat, felére beszűkült radialis és ulnaris csuklóízületi flexiót, kissé korlátozott ökölképzést, duzzadt, nyomásérzékeny metacarpophalangealis és proximális interphalangealis ízületi sort, fájdalmas, duzzadt bokákat, körkörösön kissé beszűkült alsó és felső ugróízületi mozgásokat, mindkét lábon nyomásérzékeny metatarsophalangealis ízületi sort találtunk. Laboratóriumi vizsgálatai közül a magas titerű reumatoid faktor (Rf) pozitívítást, és a 64 mm/h süllyedést emeljük ki. Diagnózisát szeropozitív rheumatoid arthritissre módosítottuk, és gyógyszeresen szteroidlökecsben részesítettük, majd alacsony dózisu methotrexat (10 mg hetenként) és Medrol (4 mg naponta) beállítása után hazaengedtük. 1998 augusztusában a Markusovszky Kórház Ideggyógyászati osztályán kezelték a jobb agyféltekét érintő infarktus miatt. MR-vizsgálattal jobb oldalon a törzsdúcoknak megfelelően a 2-súlyozott képeken 3–4 cm-es szabálytalan alakú jeldús elváltozás volt látható. A sagittalis T1 súlyozott képeken, ugyanezen a területen hasonló nagyságú jelszegény terület ábrázolódott. Vélemény: vérzéses infarktus a jobb féltekében a törzsdúcoknak megfelelően. Az ideggyógyászati osztályon történt szív-ultrahangvizsgálat eredménye: normális méretű üregek, ép billentyűk, emboliaforrás nem igazolható. 1998 szeptemberében a kórház idegsebészeti osztályán lumbalis gerincserv miatt műtéten esett át. Ezt követően a korábban beállított methotrexat és Medrol gyógyszerkombinációt elhagyta és emiatt ízületi gyulladásos tünetei ismét aktiválódtak, ezért 1999 augusztusában újból felvettük az osztályra, amikor a korábban elhagyott gyógyszereit ismét beállítottuk. 2001 februárjában jobb oldali arteria brachialis thromboembolia miatt a Markusovszky kórház Általános sebészeti osztályán embolectomia történt. A műtétet követően Syncumar kezelést állítottak be. 2001 márciusában az ízületi betegség reaktiválódása miatt újabb felvétel történt a reumatológiai osztályra. Az anamnézisében szereplő thrombosis és thromboemboliás szövődmények miatt az ízületi gyulladást jelző laboratóriumi paraméterek mellett kardiopin ellenanyag vizsgálatot is végeztünk: antika-

diopin IgM: 33,3 M-típusú foszfolipid egység/ml (MPLU/ml) (12,5 felett kóros), IgG antikardiopin: 17,6 foszfolipid egység/ml (CPLU/ml) (15 felett kóros), foszfati-dil-szerin IgM: ellenanyag:33,3 µg/ml (25 felett kóros). Ugyanakkor a terápiásan antikoaguláns terápiaiban részesülő betegben az APTI-megnyúlás korrigálható volt, ami kizárja lupus antikoaguláns jelenlétét. A véralvadás V-ös faktorának Leyden-mutációját vizsgálva nem találtunk mutációt. Az antinukleáris faktor vizsgálat pozitív volt (ANASzűrési 73,7 U/ml – 20 felett pozitív), ezen belül natív DNS elleni antitest mennyisége mérsékelten emelkedett.

Kórházi osztályra történt utolsó felvétele 2001 novemberében volt. Rheumatoid arthritise ekkor a methotrexát, Medrol kombináció adása mellett egyensúlyban volt.

A beteg anamnézise és a laboratóriumi vizsgálatok együttes értékelése antifoszfolipid szindróma és rheumatoid arthritis együttes fennállását valószínűsítette.

Második betegünk 40 éves férfi beteg a nyelőcső fejlődési rendellenességével született. Emiatt gyermekkorában többször operálták. 21 éves korában a szombathelyi Markusovszky Kórház bőrgyógyászati osztályán vizsgálták epidermolysis hereditaria bullosa tünetei miatt. 30 éves korában vette észre, hogy mindkét alsó végtagján, a lábszár fesztő és hajlító felszínén, először foltokban, majd összefüggő nagyobb kiterjedésű területen a bőr hiperpigmentálttá vált.

Térdtől distalisán több alkalommal észlelt 2–3 napig tartó oedemát. Emiatt orvosi vizsgálat nem történt. Felvétele előtt két hónappal (2001. november) kezdődtek ízületi panaszai. Mindkét kézfeje, továbbá mindkét kéz kisízületei és csukló fokozatosan megduzzadtak és fájdalmasá váltak. 2001 decemberében munkaképtelenné vált. Ekkor már jobb térd is megduzzadt, fájdalmas volt. A kéz kisízületeinek merevsége reggelenként több órán át tartott. Láza, hőemelkedése nem volt. Fizikális vizsgálattal: közepesen fejlett és táplált férfi betegnél rosaceás arcbőrt, közepesen vértelt nyálkahártyákat, részarányos mellkast, érdes légzést, ritmusos szív működést, tiszta szívhangokat, has bőrén másodlagosan gyógyult gyermekkori műtétek hegét, puha, betapintható hasat, elérhető májat, normális nagyságú lépét, alsó végtagokon kis lábszárödéma mellett krónikus vénás elégtelenség okozta hiperpigmentációt találtunk. Mozgásszervi vizsgálattal: megtartott cervicális és lumbalis gerincmozgásokat, jó vállízületi és könyökmozgásokat, duzzadt kézfejeket, kifejezetten nyomásérzékeny és duzzadt metacarpophalangealis ízületi sort, kezdődő m. interosseus atrophíát, jobb kézen ulnardeviációt, jelentősen csökkent szorítóerőt, duzzadt csuklókat, nagymértékben beszűkült radialis és ulnarflexiót, duzzadt jobb térdízületet, melegebb tapintatú, tömegesebb suprapatellaris bursát, melegebb tapintatú, duzzadt, nyomásérzékeny bal bokát, jelentősen beszűkült alsó- és felső ugróízületi mozgást, mindkét oldalon nyomásérzékeny metacarpophalangealis ízületi sort találtunk.

Laboratóriumi leletei közül süllyedés: 74 mm/óra, vérképben fvs: 4,7 G/l, hematokrit: 0,35, thrombocytaszám: 128 000 G/l (normálérték: 150–400 G/l), reumatoid faktor (Rf) negatív, antikardiopin IgM ellenanyag 26,4 MPLU/ml (12,5 felett kóros). Antinukleáris antitest (ANA) szűrő vizsgálat 27,7 U/ml – enyhén emelkedett. A lupus antikoaguláns vizsgálat negatív volt. Szérum-GOT, GPT: normális értékek, szérum-gamma-GT: 128 U/l (normálérték: 15–50 között). D-dimer: 0,2 µg/ml (0,00–0,40 normális). APC-R-neg.

Szív-ultrahangvizsgálat: jobb szívkamra tágabb, I. fokú mitralis insuffitientia. Pulmonalis nyomás: 32 Hgmm (Nagy Lajos dr. Szombathely).

Hasi ultrahangvizsgálat során diffúz májlaesio igazolódott. Máj echogenitása egyenletesen fokozott. Vélemény: Diffúz májlaesio (Kovács Róbert dr., Szombathely). Kéz-ízületi MR-vizsgálat: mindkét kézen az os scaphoideum,

Megbeszélés

triquetrum, illetve hamatum területén multiplex 2–3 mm-es erosióknak megfelelő elváltozások láthatók. Az intermetacarpophalangealis ízületekben is apró erosiók, illetve a metacarpophalangealis II–IV. ízületben mindkét oldalon diszkrét hiperintenzív jelváltozás látható, amely kis mennyiségű folyadékot jelent. A kéztőcsontok mentén kismértékű synovialis duzzanat is megfigyelhető. Vélemény: A kép rheumatoid arthritisnek felel meg, amely jobb oldalon előrehaladottabb stádiumban van (Ursprung Zsuzsanna dr., Zalaegerszeg).

Bőrgyógyászati konzilium során mindkét lábszáron stasisdermatitist, és perifériás krónikus vénás keringési elégtelenséget észleltek (Rácz Anikó dr, Szombathely).

Diagnózis: antifoszfolipid szindróma és rheumatoid arthritis, alkoholos májbetegség, pulmonalis hypertonia.

Gyógyszeresen szteroidlökést alkalmaztunk. Ennek hatására a kéz-duzzanat csökkent, az ízületek duzzanata is mérséklődött, de nem szűnt meg. A süllyedés 56 mm/óra-ra csökkent. A szteroidlökést követően kis dózisu Medrol (4 mg/die) adása mellett napi 2 × 2 tbl. Salazopyrin tbl-ra állítottuk be. Methotrexátkezelést az alkoholos májkárosodás miatt nem tudunk alkalmazni.

Laboratóriumi vizsgálatok

Az antikardiolipin IgG/IgM ellenanyag vizsgálata a Quanta Lite™ ACA IgG/IgM (AP) Elisa KIT (Inova/Diagnostics Inc.) felhasználásával történt. Az aktivált protein-C rezisztencia vizsgálat (APC-R) a Coatest APC™ Resistance teszt (Biogenix) segítségével történt. A lupus antikoaguláns vizsgálatot az aktivált parciális tromboplasztinidő (APTI) mérésével végeztük. Pozitívnak értékeltük a vizsgálatot, ha a betegből vett plazma aktivált parciális tromboplasztinideje 10 másodperccel meghaladta az egészséges kontrollplazma aktivált parciális tromboplasztinidejét, és ha az APTI-megnyúlás egészséges egyénből vett plazma 1:1 arányú keverékével nem volt korigálható.

A HLA szerológiai vizsgálat a hagyományos citotoxicitási módszerrel (5), a HLA-DR és -DQ allélek vizsgálata az Olerup SSP™ DR és DQ alacsony és nagy felbontóképességű kit (Olerup SSő AB, Saltsjöbaden, Sweden) segítségével, szekvensspecifikus primerek felhasználásán alapuló polimeráz láncreakciós módszerrel történt (13) (1. táblázat).

1. táblázat: Humán leukocyaantigén vizsgálatok

Szerológiai típus	DNS-szintű
Nőbeteg	
DR1	DRB1*0101
DR15 (2)	DRB1*1501
DQ5 (1)	DQB1*0501
DQ6 (1)	DQB1*0602
Férfi beteg	
DR4	DRB1*0401
DR15 (2)	DRB1*1501
DRB4*01	
DRB5*01-02	
DQ8 (3)	DQB1*0302
DQ6 (1)	DQB1*0602

A szerológiai módszerrel meghatározott típusnál az ún. „split” antigéneket tüntettük fel, a „broad” antigének zárójelben szerepelnek. A DNS-szintű típusnál a DR a locust jelöli, a B1 a béta-1 láncot, a csillag után a fő allél száma következik, majd az egyes variánsok száma

Betegeink közül nőbetegünkben az ismétlődő artériás thrombosis, illetve thromboembolia és az IgM és IgG izotípusba tartozó emelkedett titerű antikardiolipin antitestek, továbbá a normális értéket meghaladó foszfadil-szerin IgM ellenanyag együttesen bizonyítják, hogy a betegnek antifoszfolipid szindrómája van. A lupus antikoaguláns pozitivitás hiánya, különösen artériás thrombosis, illetve thromboembolia esetén elfogadott, és inkább erősíti, mint gyengíti a kórkép fennállásának lehetőségét (6). Az antikardiolipin ellenanyag megjelenésének idejére vonatkozóan nincs adatunk. Az a tény azonban, hogy a beteg 18 és 20 éves korában szövődésmenyes terhességet követően egészséges gyermeket szült, amellel szól, hogy a betegség ebben az életperiódusban még nem volt jelen. Ha feltételezzük, hogy az 1996-os reumatológiai osztályos észlelés rheumatoid arthritis korai stádiumában történt (ami egy évvel később vált teljes értékű kórképpé), akkor arra következtethetünk, hogy az 1998-ban jelentkező agykárosodás, az antifoszfolipid szindróma részeként, a rheumatoid arthritis jelentkezése után jött létre. Az egyéb szervek részvételét illetően, az ideggyógyászati osztályon végzett szív-ultrahangvizsgálat kizárta a szív érintettségét. Az I. Belgyógyászati osztályon észlelt mellhártyagyulladás lehetett a szindróma része, erre vonatkozó direkt bizonyítékkal nem rendelkezünk. Az a tény, hogy az első gyanút keltő történés, az agy vérzéses infarktusa (amely az ischaemiás stroke haemorrhagiás transzformációjának következménye) és a betegség diagnózisa között néhány hónap hűján három év telt el, felhívja a figyelmet arra, hogy az ismétlődő spontán vetéléseken kívül a thrombosis és thromboemboliás megbetegedések esetén is gondolni kell a kórképre. Az antifoszfolipid szindróma gyógyszeres kezelése a véralvadás gátlása, ami betegünk esetében a második thromboemboliás történést követő embolectomia után kezdődött, és jelenleg is tart. Nagy valószínűséggel a jól beállított Syncumar kezelésnek is köszönhető, hogy a betegben újabb thrombosis, illetve thromboembolia nem jött létre. Ami a beteg rheumatoid arthritisét illeti, a beállított immunmoduláló (alacsony dózisu methotrexát és Medrol) gyógykezelés hatékonynak bizonyult.

Férfi betegünk esetében az alsó végtagon jelentkező vénás keringési zavar, amely 10 évvel a rheumatoid arthritis klinikai tünetei előtt kezdődött, felveti annak lehetőségét, hogy ebben az esetben az antifoszfolipid szindróma éveken át mint elsődleges kórforma volt jelen, és a rheumatoid arthritis később csatlakozott a kórfolyamathoz. Az antifoszfolipid szindróma diagnózisát ebben az esetben az emelkedett titerű IgM izotípusú antikardiolipin ellenanyag és a típusosnak nevezhető bőrérzékenység (21) biztosítja. Ide tartozik a korábbi kritériumrendszerben szereplő, és a beteg esetében is észlelt thrombocytopenia is. A lupus antikoaguláns vizsgálata ebben az esetben is negatívnak bizonyult. Az egyéb szervek részéről a szív ultrahangvizsgálata során észlelt tá-

gult jobb kamra és a pulmonalis hypertonia hozzátartozhatnak a kórképhez (7, 8). A májkárosodás alkoholos eredete mellett szól a beteg anamnézisében szereplő rendszeres alkoholfogyasztás, az emelkedett szérum-gamma-GT enzimaktivitás és a hasi ultrahangvizsgálat során leírt máj ultrahanglelet, amely nagy valószínűséggel zsírmájnak felel meg. A beteg gyógykezelését illetően egyelőre csak a rheumatoid arthritis kezelésére szorítkoztunk. Az antifoszfolipid szindróma kezelésében, annak bőrre lokalizált formájában az irodalom nem egységes. Ez irányban egyelőre megfigyeljük a beteget. A D-dimer-vizsgálat eredménye aktív véralvadási folyamat ellen szól. Ez az adat, továbbá a beteg rendszeres alkoholfogyasztása és alkoholos májkárosodása, mindez viszonylag alacsony intelligenciaszint mellett, olyan kockázati tényezőket jelentett, ami miatt a thrombosisprofilaxis bevezetésétől eltekintettünk. Ez a megfontolás, mint utólag kiderült, nem volt helyes, mert a beteg néhány hónappal hazaengedése után a jobb alsó végtagon a véna poplitea területén jelentkező thrombosis miatt újra felvételét kérte. A vénás thrombosis kezelésére terápiás dózisban Fraxiparint kezdtünk, és a beteget további kezelés céljából (Syn-cumar beállításra) belgyógyászati osztályra helyeztük át.

A HLA-allélek vizsgálatánál szem előtt kell tartani, hogy a bemutatott betegek esetében mind a rheumatoid arthritis, mind az antifoszfolipid szindróma autoimmun betegség. Mai ismereteink szerint az autoimmun kórképek több génrendszer együttműködése és környezeti hatások következtében jönnek létre. A genetikai tényezők közül a HLA-rendszeren belül vannak olyan allélek, amelyek az autoimmun betegség iránti hajlamot segítik elő, és vannak olyanok, amelyek az immunfolyamatokat képesek befolyásolni (17). A rheumatoid arthritis vonatkozásában ilyen allélek a DRB1*0101 a nőbeteg esetében, és a DRB1*0401 a férfi betegben (12).

Az antifoszfolipid szindrómával kapcsolatban megjelent korábbi adatok arra utalnak, hogy a lupus antikoaguláns pozitív betegekben a HLA DQB1*0301 (DQ-7) előfordulási gyakorisága szignifikánsan nagyobb, mint a kontrollcsoportokban (1). Azokban a betegekben, akikben hiányzott a HLA DQ B1*0301 (DQ-7) allél, azokban vagy a HLA DQB1*0302 (DQ-8), vagy a HLA DQB1*0602-0603 (DQ-6) allél volt jelen. Ezekben a DQB1 allélekben közös, hogy a molekula béta-láncában a harmadik hipervariábilis régióban egy hét aminosavból álló fragmens azonos aminosav összetételű (TRAEDT), ami felveti az ún. „shared epitope” lehetőségét. Ennek a közös epitóp-nak az immunreguláció során az antifoszfolipid szindrómával kapcsolatos ellenanyagok képzésében lehet jelentősége. Ugyanakkor ismert volt, hogy míg az SLE-hez társuló és a primer antifoszfolipid szindrómában kimutatható HLA genetikai mintázat egymással egyező volt, ugyanez hiányzott szövődménymentes SLE-s betegekben és az egészséges kontrollszemélyekben (14).

Vizsgálataink amelletz szólnak, hogy a rheumatoid arthritishez társuló antifoszfolipid szindróma hátterében lévő leukocitaantigének genetikai felépíté-

se, legalábbis a két általunk vizsgálat betegben, azonosak azzal, amit primer antifoszfolipid szindrómában, illetve az SLE-hez társuló antifoszfolipid szindrómában leírtak. Annak megállapítása, hogy a HLA genetikai eltérések milyen gyakorisággal vannak jelen lupus antikoaguláns, vagy kardioliplin ellenanyag pozitív rheumatoid arthritises betegekben, az eddiginél nagyobb számú vizsgálatról várható.

IRODALOM: 1. Arnett, B. C., Olsen, M. L., Anderson, K. L. és mtsai: Molecular analysis of major histocompatibility complex alleles associated with the lupus anticoagulant. *J. Clin. Invest.*, 1991, 87, 1490-1495. – 2. Asherson, R. A., Cervera, R.: „Primary”, „secondary” and other variants of the antiphospholipid syndrome. *Lupus*, 1994, 3, 293-298. – 3. Brandt, J. T., Triplett, D. A., Alving, B. és mtsai: Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulans: an update. *Thromb. Haemost.*, 1995, 74, 1185-1190. – 4. Caliz, R., Atsumi, T., Kondeatis, E. és mtsai: HLA class II gene polymorphisms in antiphospholipid syndrome: haplotype analysis in 83 caucasoid patients. *Rheumatology*, (Oxford), 2001, 40, 31-36. – 5. Danilops, J., Terasaki, P. I., Park, M. S. és mtsai: B lymphocyte isolation by thrombin nylon pool: Histocompatibility testing. Terasaki PI Ed. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, 1980, 287-288. old. – 6. Devine, D., V., Malcolm, L., Bridgen, M. D.: Az antifoszfolipid szindróma. Orvostovábbképző Szemle, 1997, 4, 50-62. – 7. Harris, E. N., Gharavi, A. E., Boey, M. L. és mtsai: Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet*, 1983, 12, 1211-1214. – 8. Landberg, Ph., Landberg, Ch., Schölmerich J. és mtsai: Das Antiphospholipidsyndrom. *Med. Klin.*, 2001, 96, 331-342. – 9. Loizou, S., Mc Crea, J. D., Rudge, A. C. és mtsai: Measurement of anticardiolipin antibodies by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): Standardization and quantitation of results. *Clin. Exp. Immunol.*, 1985, 62, 738-745. – 10. Love, P. E., Santoro, S. A.: Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders: prevalence and clinical significance. *Ann. Intern. Med.*, 1990, 112, 682-698. – 11. Nagy L., Szongoth M., Brózik M. és mtsai: Anticardiolipin antitestek vizsgálata autoimmun betegségekben. *Magyar Rheumatológia*, 1991, 32, 221-228. – 12. Nemes T., Gyódi É., Szanyó F. és mtsai: A rheumatoid arthritis genetikai hátteréről egy családja kapcsán. *Orv. Hetil.*, 2001, 142, 2785-2790. – 13. Olerup, O., Zetterquist, H.: HLA DR typing by PCR amplification with sequence-specific primers (PCR-SSP) in 2 hours: an alternative to serological DR typing in clinical practice including donor-recipient matching in cadaveric. *Tissue Antigens*, 1992, 39, 225-232. – 14. Pickering, M. C., Perraudon, M., Walport, M. J.: HLA and Systemic Vasculitides, Systemic Lupus Erythematosus and Sjögren's Syndrome In HLA in Health and Disease. Szerk.: Lechler, R., Warrens, A. Academic Press, 2000, 348-349. old. – 15. Sammaritano, L. R., Gharavi, A. E., Lockshin, M. D.: Antiphospholipid antibody syndrome: immunologic and clinical aspects. *Semin. Arthritis Rheum.*, 1990, 20, 81-96. – 16. Seriola, B., Cutolo, M., Accardo, S.: Association between acquired free protein S deficiency, anticardiolipin antibodies and thrombotic events in rheumatoid arthritis. *J. Pharmacol.*, 1998, 25, 2281-2282. – 17. Solheim, B., G., Moeller, E., Ferrone, S.: HLA Class II Antigens Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, Tokyo, 1986, 504-505. old. – 18. Soltész P., Veres K., Kiss E. és mtsai: Az antifoszfolipid-szindróma klinikai és laboratóriumi jellemzőinek összehasonlító vizsgálata. *Orv. Hetil.*, 2000, 141, 2821-2825. – 19. Vidan-Jeras, B., Logar, D., Dolzan, V. és mtsai: Antiphospholipid autoantibody response may be influenced by HLA-DR/DQ allelic polymorphism and expression of corresponding antigens. *Human Immunology*, 2000, 61 (Suppl. 1), S92. – 20. Wilson, W. A., Azzudin, E., Gharavi, A. E. és mtsai: International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *Arthritis and Rheumatism*, 1999, 42, 1309-1311. – 21. Wolf, P., Gretler, J., Aglas, F. és mtsai: Anticardiolipin antibodies in rheumatoid arthritis: their relation to rheumatoid nodules and cutaneous vascular manifestations. *Brit. J. Dermatol.*, 1994, 131, 48-51.

(Varga Eszter dr., Szombathely, Markusovszky út 3. 9700)

Orvosi diagnosztikai laboratóriumok minőségfejlesztése

Horváth Andrea Rita dr.¹, Endrőczy Elemér dr.² és Mikó Tivadar dr.³

Szegedi Tudományegyetem, Szent Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Kémia Intézet, Szeged (igazgató: Horváth Andrea Rita dr.)¹

Országos Laboratóriumi Intézet, Budapest (igazgató: Endrőczy Elemér dr.)²

Szegedi Tudományegyetem, Szent Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum, Általános Orvostudományi Kar, Pathológiai Intézet, Szeged (igazgató: Mikó Tivadar dr.)³

Az orvosi laboratóriumok munkájának színvonalát számos tényező befolyásolja. Munkája során egyre több orvosi laboratórium ismeri fel a belső és külső minőség-ellenőrzésen túlmutató, a preanalitikai, analitikai, posztanalitikai folyamatokat és a laboratóriumi minőségirányítás számos elemét magában foglaló ún. teljes minőségirányítás (total quality management) szükségességét. Az orvosi laboratóriumok működésével kapcsolatos hazai tények és nemzetközi tapasztalatok alapján a diagnosztikai tevékenység megbízhatósága, hatékonysága és költséghatékony-sága érdekében a laboratóriumi szolgáltatás minőségének folyamatos fejlesztése, illetve annak külső értékelése egyik első számú szakmai feladatunk. A magyar kórházakban egyre terjedő ISO 9001 szerinti tanúsítás nem elegendő az orvosi laboratóriumok szakmai kompetenciájának igazolására, és a nemzetközi és hazai elvárásoknak megfelelően szükségessé vált a szakmaspecifikus laboratóriumi akkreditálás bevezetése. Az akkreditálás külső szakmai audit, mely vizsgálja és igazolja, hogy a klinikai laboratórium független szakmai akkreditáló szervezet által meghatározott működési standardoknak megfelelően képes magas minőségű szolgáltatást nyújtani. Az akkreditálás elsődleges célja a laboratóriumi munka minőségének javítása, önkéntes részvétel, szakmai „peer review”, képzés és szakmai követelményeknek való megfelelés révén. Az *in vitro* laboratóriumi diagnosztikai szakmák szerte a világban és hazánkban is élen járnak a minőségbiztosítás, minőség-ellenőrzés terén. Ezen erősségekre és hagyományokra támaszkodva, az Európai Unióhoz való csatlakozásunk küszöbén, a laboratóriumok akkreditálásának magyarországi bevezetése, a szakmai színvonal javítása és a betegellátás eredményességének és hatékonyságának biztosítása érdekében alapvető szakmai és etikai kötelességünk.

Kulcsszavak: minőségellenőrzés, minőségbiztosítás, minőség-fejlesztés, minőségirányítás, tanúsítás, akkreditálás, orvosi laboratórium

Quality improvement of medical laboratories. Service quality in medical laboratories is influenced by a number of variables. Medical laboratories have long recognized the need for total quality management that incorporates the continuous improvement of all stages, such as the pre-analytical, analytical and post-analytical phases, of the diagnostic process, in addition to the traditional internal and external quality control of analytical procedures. Based on national and international experience, continuous improvement of quality and its external assessment are of high priority in order to guarantee a reliable, effective and cost-effective diagnostic service. Certification of health care services, according to ISO 9001 standards in Hungarian hospitals, is not sufficient to prove professional competence of medical laboratories, which called for a system of laboratory accreditation. Accreditation is an external professional audit by which an independent accreditation body gives formal recognition that the medical laboratory is competent to provide high quality services that are compliant with rigorous professional standards of best practice. The primary aim of accreditation is the improvement of the quality of diagnostic services by voluntary participation, professional peer review, continuous training and education and compliance with professional standards. *In vitro* medical laboratories have pioneered quality control and quality assurance in health care. Based on these strengths and traditions, the introduction of the accreditation program of medical laboratories in Hungary is one of the key professional and ethical responsibilities of diagnostic professions, in order to improve the quality, efficiency and effectiveness of laboratory services during the course of Hungary's accession to the European Union.

Key words: quality control, quality assurance, quality improvement, quality management, certification, accreditation, medical laboratory

Rövidítések: ÁNTSZ = Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat; CQI = continuous quality improvement (folyamatos mi-

nőségfejlesztés); HbA_{1c}: hemoglobin-A_{1c}; NAT: Nemzeti Akkreditáló Testület; TQM: total quality management (teljes minőségirányítás)

A szakmai színvonal és az egészségügyi ellátás minőségének és hatékonyságának biztosítása, a betegek érdekeinek felelősséggel történő képviselete a diagnosztikai szakmák számára is komoly szakmai és etikai kihívást jelent, különösen egy olyan egészségügyi rendszerben, melynek szerkezete, szervezetsége, szabályzói, finanszírozása és ösztönző rendszere folyamatosan változik, és komoly reformokra szorul. Az orvosi laboratóriumok minőségi tevékenységét számos tényező befolyásolja, melyek közül kiemelendő a laboratóriumi menedzsment, a képzés, továbbképzés és az erőforrás-gazdálkodás szerepe. A laboratóriumi menedzsmentet politikai, szakmapolitikai, jogszabályi, tulajdonosi, intézményi, vezetői és etikai szempontok befolyásolhatják. A tevékenység minőségére komoly hatással van a laboratórium erőforrás gazdálkodása, a működés tárgyi (pl. épület, környezet, készülékek, eszközök, reagensek, informatika, biztonság), személyi (pl. személyzet összetétele, képzettsége, létszáma, szakmai együttműködések), és gazdasági (pl. beruházások, amortizáció, finanszírozás, fizetések, gazdasági ösztönző rendszer) feltételei. A felsorolt tényezők közül kiemelendő a szolgáltatásfinanszírozás és az annak hatására létrejött torz ösztönző rendszer, mely megnehezíti a laboratóriumok minőségi fejlődését és hatékony működését. A hazánkban alkalmazott „teljesítményfinanszírozás” alapvető hiányossága, hogy valójában nem a jó értelemben vett teljesítményt (eredmény, érték és minőség alapú szolgáltatást), hanem pusztán a tevékenységet finanszírozza, melynek következtében erős ösztönzést jelent új egészségügyi szolgáltatók és kapacitások megjelenésére, és a tevékenységek mennyiségének akár indokolatlan fokozására. Így nem meglepő, hogy a *szabályozatlan tevékenységfinanszírozás* következtében olyan ellátási szinteken is folynak szakmailag indokolatlan klinikai kémiai, molekuláris diagnosztikai és egyéb vizsgálatok, melyek végzéséhez szükséges szakmai kompetenciák, valamint a vizsgálatok preanalitikai, analitikai és posztanalitikai minőségbiztosításának feltételei nem adóttak. A felfokozott diagnosztikai tevékenység és kiadásai gyakran nincsenek arányban a klinikai ellátás eredményességével (outcome), melyre a kormányzat további forrásmegvonással reagál.

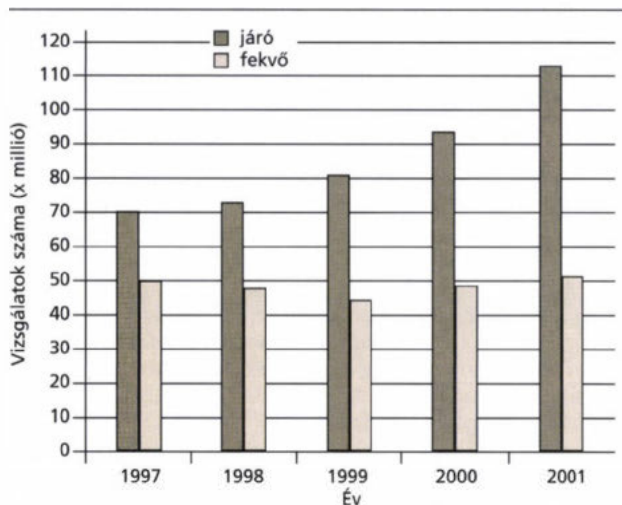
Az elmúlt két évtizedben a hazai orvosi laboratóriumi ellátás jelentős fejlődésen ment keresztül. Magyarországon az adatszolgáltató klinikai kémiai és mikrobiológiai munkahelyek száma az 1980-as évek végén még csak 200–220 között mozgott, ami az Országos Egészségbiztosítási Pénztár kimutatásai szerint 2000–2001-re mintegy 530–550-re nőtt.

A munkahelyek számának gyarapodásában több tényező játszott szerepet. A korábban integrált kórház-rendelőintézet laboratóriumi rendszer szétesett, és számos önálló rendelőintézeti egység jött létre, a klinikák és kórházi osztályok mellett osztályos laboratóriumok szerveződtek, a kisebb településeken működtetett laboratóri-

mok száma emelkedett, és privát laboratóriumok alakultak. A laboratóriumi ellátást nyújtó 550 munkahely összes vizsgálatának 90%-át mintegy 150–160 laboratórium teljesíti. A kistorgalmú munkahelyek számát bővíti, hogy az intézményeken belül nemritkán két-három függetlenül szervezett laboratórium található, annak ellenére, hogy a vizsgálatok a központi laboratóriumban is teljesíthetők lennének. A privatizált, vagy üzleti vállalkozásban működő laboratóriumok száma az elmúlt két évben gyarapodott; ezek az összes vizsgálat 10–15%-át teljesítik. Érdeemes megemlíteni, hogy 10–15 évvel korábban a kórház-rendelőintézeti központi laboratórium „kórházcentrikusan” fejlődött, a személyi és technikai fejlesztés ott koncentrálódott, és a rendelőintézeti laboratórium elsősorban mintavételi hely volt. A szétesés eredményeként tucat-szám alakultak ki új járóbeteg-ellátást nyújtó laboratóriumok, amely a műszeres kapacitások felhalmozódását és a laboratóriumi személyzet fragmentálódását eredményezte (8). Jelenleg a laboratóriumi ellátórendszerben dolgozók létszáma meghaladja a 4000 főt. A laboratóriumok diplomás személyi létszáma 2001-ben 948 fő volt, melynek 64%-a laboratóriumi szakorvos/orvos, 31%-a nem egészségügyi (vegyész, biológus), és 5%-a szakgyógyszerész/gyógyszerész diplomás (11). Az orvosi laboratóriumok számának gyarapodásával relatív szakemberhiány alakult ki. Számos olyan kistorgalmú laboratórium működik, ahol a szakorvosi felügyelet érdemben nincs biztosítva. A rendelkezésre álló egyetemi diplomás létszám elvileg elegendő lenne, de a fragmentált ellátórendszerben alacsony a laboratóriumi szakorvosi szakképesítéssel rendelkező diplomások száma. Súlyosbítja a helyzetet, hogy a szakképesített laboratóriumi szakorvosok közül sokan elhagyták a pályát, és klinikai szakmákban, vagy a kedvezőbb anyagi feltételeket nyújtó diagnosztikai és gyógyszeriparban helyezkedtek el (8).

A laboratóriumok számának növekedésével a vizsgálatok száma is mintegy duplájára emelkedett, melyben lényeges szerepet játszott még az automatizált méréstechnika elterjedése. Az egyetemi, az országos szakintézeti, az önkormányzati kórház-rendelőintézeti és önálló rendelőintézeti laboratóriumokban, illetve a privát intézményekben végzett vizsgálatok száma 2001-ben elérte a 163 milliót, mely 21,3 milliárd „német pontnak” felelt meg. A finanszírozási ösztönzőknek megfelelően a fekvőbeteg-ellátásban végzett vizsgálatok száma lényegében változatlan, míg a járóbeteg-ellátásban végzett vizsgálatok száma folyamatos emelkedést mutat (1. ábra). 2001-ben az összes laboratóriumi vizsgálat 76%-a ambuláns, 24%-a fekvőbeteg-ellátásban történt (9). A fragmentált ellátórendszerben ez a teljesítmény rendkívül kedvezőtlen eloszlást mutat. Egy laboratórium Magyarországon átlagosan 20–25 000 lakost lát el, szemben Nagy-Britannia 300 000 fős átlagával. Az egy laboratóriumra eső éves vizsgálati számok átlagértéke Magyarországon 300 000 (mediánértéke alig haladja meg a 100 000-et), míg Nagy-Britanniában ez az érték 1,8 millió! A legutóbbi kimutatások alapján a hazai laboratóriumok 40%-a kevesebb, mint 50 000 vizsgálatot végez évente (8, 11).

Vizsgáljuk meg, hogy miként függ mindez össze a laboratóriumi szolgáltatások minőségével? A külső minőség-ellenőrzés tapasztalatai hazánkban is azt mutatják, hogy minél kisebb egy laboratórium, annál nagyobb az analitikai hibák aránya. Az Országos



1. ábra: Laboratóriumi vizsgálatok száma 1997–2001 között
Az adatok az ÁNTSZ laboratóriumaiban teljesített mikrobiológiai jelle-
gű, illetve az Országos Vérellátó Szolgálat véradó (donor) szolgáltatás-
sal kapcsolatos vizsgálatait nem tartalmazzák

Laboratóriumi Intézet korábbi felmérése szerint az analitikai hibák aránya az évi 300 000 vizsgálatot el nem érő klinikai kémiai laboratóriumokban 15,7%, 300–800 000 vizsgálati szám mellett 8,6% és a 800 000 vizsgálatot meghaladó laboratóriumokban 6% volt (8).

Ha ezt az adatot összevetjük azzal, hogy a magyar laboratóriumok medián éves vizsgálati száma 110 000 körül mozog, és hogy a laboratóriumok 40%-a évente 50 000 vizsgálatnál kevesebbet végez, akkor komolyan elgondolkodtató, hogy országos viszonylatban mennyire megbízható ma a kisebb laboratóriumok analitikai tevékenysége, és akkor még nem is beszélünk a minőségi szolgáltatás szempontjából kiemelt fontosságú pre- és posztanalitikai tevékenységekről.

A minőség ára

Gyakran elfelejtett tény, hogy a minőségnek ára van. *Feigenbaum* szerint a minőségköltségek két fő csoportra oszthatók. A „megfelelőség” közvetlen költségei a laboratóriumban jelentkeznek, csak a jéghegy csúcsát jelentik és pontosan kimutathatók. A gyakran csak intézményi szinten érvényesülő – a jéghegy nem látható részét képező – „nem megfelelőség/hiba” költségei számviteli módszerekkel viszont sokkal nehezebben követhetőek (5). A „megfelelőség” közvetlen költségei részben a minőségértékelés (pl. külső minőségbecslés, minőségügyi audit, tanúsítás, akkreditálás), részben pedig a megelőzés (pl. képzés, új módszerek bevezetése, fejlesztés, kalibrálás, belső minőség-ellenőrzés, karbantartás, minőségirányítás, informatika) költségeiből tevődnek össze. Ezek azok a nem elhanyagolható kiadások, melyeken sok laboratórium, gazdasági kényszerből, megtakarítani próbál (pl. ritkán ellenőrzi a kalibráció pontosságát, felhasználás előtt nem végez

körültekintő és alapos módszervalidálást, nem köt rendszeres karbantartási szerződést, eszközeit ritkán hitelesítetteti). Ugyanakkor bizonyított, hogy a laboratóriumi szolgáltatások megfelelőségének biztosítására fordított befektetés eltörpül a helytelen működésből adódó „nem megfelelőség” költségei mellett. A „nem megfelelőség/hiba” költségei adódhatnak a belső hibák (pl. ismétlések, hibakeresés, hibaelhárítás, szerviz, túlóra, feszült légkör, alulképzettség, rossz munkahelyi szervezethez és alacsony munkamorál) és a külső hibák (pl. hosszú leletátfordulási idő miatti hosszabb ápolási idő, visszarendelés, hibás diagnózis miatti hibás kezelés, beteg és vizsgálatkérő elégedetlensége, jogi következmények, perek) költségeiből. A „megfelelőség” és „nem megfelelőség/hiba” közvetett költségei a laboratórium előtt gyakran rejtve maradnak. Ezek a betegellátás eredményességével és hatékonyságával összefüggő indirekt minőségköltségek ugyanis összintézményi szinten jelentkeznek, gyakran igen jelentősek, felmérésük azonban meglehetősen bonyolult. Ezért a legfelsőbb vezetés ezeket a költségeket sem az intézmény költség-hatékonysági elemzése, sem pedig a laboratórium minőségjavítást célzó igényeinek mérlegelése során általában nem veszi figyelembe. A minőségköltségek helytelen, nem holisztikus értelmezése miatt a legtöbb egészségügyi intézményben a laboratóriumot költséges, sőt nem ritkán veszteséget termelő egységként kezelik, és paradox módon éppen a minőségköltségek visszaszorítására kényszerítik.

Az orvosi laboratóriumi ellátásban az analitikai szempontból minőségileg kielégítő és diagnosztikai szempontból megfelelő és hatékony szolgáltatás költsége, a betegellátás minőségirányítási hiányosságai és a torz finanszírozási ösztönzők miatt is rendkívül nehezen becsülhető meg. A laboratóriumi ellátásban a minőségileg megfelelő szolgáltatás feltételezi, hogy 1. az orvos a betegellátás érdekében szakmailag kellően alátámasztott vizsgálatokat igényel, és azokat helyesen interpretálja; 2. a laboratórium olyan minőségirányítási rendszert, módszereket, reagenset és mérőberendezéseket alkalmaz, amelyek a lehető legnagyobb mértékben, és a leggazdaságosabban biztosítják a szolgáltatás minőségét. A laboratóriumi preanalitikai, analitikai és posztanalitikai folyamatok kellő mélységű minőségbiztosítására fordított költség (amely magában foglalja a közvetlen és közvetett dologi jellegű kiadásokat), egy közepes nagyságú központi laboratóriumban, átlagosan nem több mint az összes dologi költség 4–5%-a. Az informatikai rendszer fenntartása nemzetközi tapasztalatok szerint akkor kedvező, ha a kiadás nem nagyobb, mint az éves költség 1,5%-a. Nyilvánvaló, hogy kisebb forgalmat lebonyolító laboratóriumokban ezen költségek aránya emelkedik, míg évi 1,5–2 millió vizsgálat esetében a minőségbiztosításra jutó fajlagos költség csökken. Hazai viszonylatban jelentős költségcsökkentést jelent az elhasználadott mérőberendezések javítása és alkatrészcsereje. További költségfokozó tényező, hogy az amortizációs költségek megtérítésének hiánya miatt a műszerállomány 60–65%-a lízingben üzemel, és ezáltal a reagens- és fogyóanyagköltség kedvezőtlenül alakul.

A hazai külső minőség-ellenőrzés adatai azt mutatják, hogy a minőségileg téves vizsgálatok száma évente legkevesebb 7–7,5 millió, amelyeknek többsége azonban szerencsére nem jelent kockázatot az egészségügyi ellátásban. Amerikai szakemberek szerint a téves vizsgálatok 30–40%-a azonban utánvizsgálatokat eredményez (15). Ez nagy valószínűséggel túlzás, de ha feltételezzük, hogy csak 10% esetben lesz szükség ismételt vizsgálatokra, továbbá a beteg kénytelen ismételt felkeresni orvosát, és a közvetlen és közvetett költség esetenként csak 1000 forint, akkor érzékelhető, hogy már évi 700–750 millió forint is jelentős kiadás a finanszírozó számára. Ez az óvatos becslés csak az álpozitív eredményekre vonatkozik, és nem veszi figyelembe az álnegatív leletek sokkal nehezebben felmérhető költség-következményeit.

Diagnosztikai és költséghatékonyság szempontjából teljesen külön problémakörként érdemes kezelni az orvos által kért vizsgálatok indokoltságát: nemzetközi becslések szerint átlagosan a vizsgálatkérések 30%-a szakmailag nem indokolt (15). Ugyanakkor a diagnózis felállításához, az adekvát terápiához, a beteg monitorozásához, a prognózis megállapításához szükséges igazoltan hatékony és költséghatékony vizsgálatokat (HbA_{1c}, microalbuminuria vizsgálata diabetesben, troponin T akut mellkasi fájdalomban, homocisztein a cardiovascularis rizikó becslésében stb.) messze a szükségletek alatti számban kérnek. A hibás vizsgálatkérési szokások hátterében számos képzéssel, ellátásszervezéssel és finanszírozással kapcsolatos probléma húzódik meg. A diagnosztikai ismeretek oktatása mind a graduális, mind a posztgraduális képzésben hiányos, mivel a képzés nem problémamegoldó, diagnosztikai stratégiára fókuszált, interdiszciplináris jellegű, továbbá a hazai szakmai irányelveket is inkább az egyes szakmák és nem a multidiszciplináris szakellátási feladatok szemszögéből dolgozzák ki.

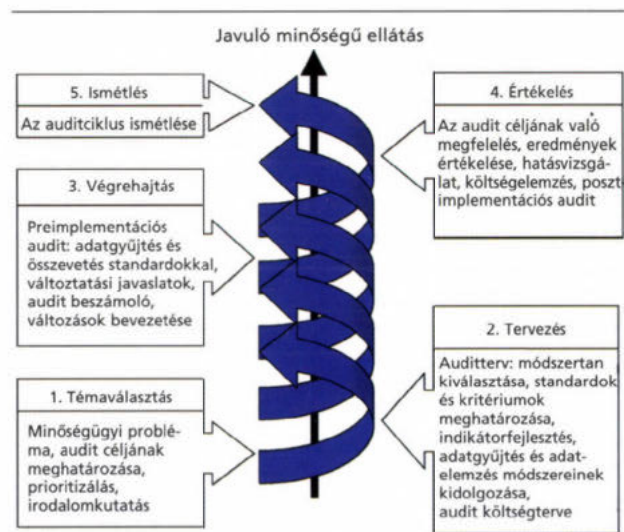
A szakmailag indokolatlan diagnosztikai vizsgálatok, illetve az indokolt vizsgálatok elmaradása mérhetetlen gazdasági károkat okozhat. Megjegyzendő, hogy jelenleg a magyar laboratóriumi szakorvosok nem rendelkeznek megfelelő jogosítványokkal a vizsgálatkérések szabályozását, adott esetben visszautasítását illetően. Tovább nehezíti a helyzetet, hogy az Országos Egészségbiztosítási Pénztár nem aktív vásárlója a valós szükségleteket kielégítő szolgáltatásoknak, hanem a lejelentett tevékenységek passzív finanszírozója, és nem rendelkezik a vizsgálatkérések indokoltságát vizsgáló és ellenőrző rendszerrel sem.

Az egészségügyi szolgáltatások Egészségbiztosítási Alapból történő finanszírozásának részletes szabályairól szóló 43/1999. (III. 3.) Korm. rendelet 257/2001. (XII. 19.) módosítása 2002. évre 17 337 milliárd Ft keretösszeggel önálló laboratóriumi járóbeteg-ellátási kasszát hozott létre az indokolatlan laboratóriumi teljesítmények növekedési ütemének lassítása és a költségek kordában tartása érdekében. A félreértések elkerülése végett azonban fontos hangsúlyozni, hogy a zárt „laborkassza” valójában nem a laboratóriumok, hanem a vizsgálatkérők rendelkezésére álló, laboratóriumi diagnosztikai (klinikai kémiai és mikrobiológiai) pénzügyi/biztosítói keret. A „laborkassza” csak akkor szolgálja a betegellátás érdekeit, ha az önálló zárt

kassza megfelelő szakmai feltételekkel, szabályzókkal és ellenőrzőrendszerrel társul. Fontos kiemelni, hogy a jelenlegi helyzetben a „laborkassza” biztonságos működése többkomponensű szabályzórendszer (a minimumfeltételek, szabálykönyv és „német pontok” revíziója, vizsgálati és vizsgálatkérési kompetenciaszintek meghatározása, struktúraátalakítás, kapacitáscsökkentés, új ösztönzőrendszert teremtő finanszírozási modell, multidiszciplináris szakmai irányelvek és protokollok, ellenőrző és monitorozó rendszer, akkreditálás stb.) párhuzamos alkalmazásával érhető csak el. Ellenkező esetben, a szabályozatlan kassza laboratóriumi és intézményi szinten egyaránt súlyos működési zavarokat, szakmai és politikai feszültségeket, az ellátás aránytalanságait, és a diagnosztikai szolgáltatás színvonalának komoly – a betegellátás biztonságát is veszélyeztető – hanyatlását idézheti elő. A hazai tények és nemzetközi tapasztalatok alapján nem kérdéses, hogy a diagnosztikai tevékenység megbízhatósága érdekében a laboratóriumi szolgáltatás teljes körű minőségirányítása (TQM: total quality management) és folyamatos minőségfejlesztése (CQI: continuous quality improvement) (3), illetve annak külső értékelése (akkreditálás) egyik első számú szakmai feladatunk.

Egészségügyi minőségirányítási rendszerek külső értékelése

Az egészségügyi minőségirányítási rendszerek külső értékelése hazánkban több szinten, kötelező és önkéntes formában valósul meg. Megjegyzendő, hogy az alábbi értékelési formák – a *Donabedian* által meghatározott struktúra-folyamat-outcome minőségdimenziók (4) közül – elsősorban a struktúra és folyamatok felülvizsgálatát jelentik, és nem vagy alig érintik a betegellátás szempontjából igazán jelentős outcome vizsgálatát. A diagnosztikai szolgáltatásnak a betegellátás eredményességére kifejtett hatásának vizsgálatára a klinikai audit rendszer (13) javasolt (2. ábra).



Parsley és Corrigan, 1999. (13)

2. ábra: Klinikai audit és minőségfejlesztés

Kötelező minőségértékelési rendszernek minősül hazánkban az ÁNTSZ által végzett, elsősorban a *struktúrát* érintő, a tárgyi és személyi minimumfeltételek meglétét vizsgáló *hatósági engedélyezés*. A laboratóriumokban zajló *folyamatok* értékelését szolgálja az ugyancsak kötelező – az Országos Laboratóriumi Intézet közreműködésével a szakmai követelményeknek való megfelelést vizsgáló – *szakfelügyeleti rendszer*, és az ahhoz kapcsolódó minőségügyi és szakmai audit.

A külső minőség-ellenőrzési programok tapasztalatai alapján a College of American Pathologists és társszervezetei az Amerikai Egyesült Államokban kötelezővé tették a laboratóriumok helyszíni ellenőrzését, és előírták, hogy az analitikai jártasságot akkreditálási eljárásban kell bizonyítani. Hasonló elvek mentén már 1983-ban helyszíni ellenőrzés kezdeményezésére került sor az Országos Közegészségügyi Intézet és az Országos Laboratóriumi Intézet által felállított mikrobiológiai ellenőrző bizottság munkájában, amikor az előző napon kiküldött minta megfelelő feldolgozását másnap két szakértő a helyszínen vizsgálta. A klinikai kémiai és hematológiai laboratóriumok helyszíni ellenőrzésére 1997-ben kezdődtek külső auditok, melyeket az Országos Laboratóriumi Intézet megyei szakfelügyelők és felkért szakértők bevonásával végez. A helyszíni szemle végén jegyzőkönyvben rögzítik az eredményeket és hiányosságokat.

1999–2001 között 200 nagyobb laboratórium auditálására került sor, melyek közül több laboratóriumban már a második auditálás is megtörtént. Átlagosan 1,5–2 éves időközben szükséges az újabb audit, hogy a szakellátás változásaiból és a szakma fejlődéséből adódó minőségfejlesztési irányelvek érvényesüljenek. Például új helyzetet teremt a vezetésben bekövetkező személyi változás, új módszerek bevezetése (pl. molekuláris biológiai technológia), vagy a feladatarányos létszám és gazdálkodás változása, amely sajnálatosan rövid idő alatt is nehéz helyzetet teremthet a munkahelyeken. Az auditálási program során elsősorban a továbbképzés szempontjai érvényesülnek. Alapvető minőségi hiányosság miatt az ÁNTSZ az Országos Laboratóriumi Intézet javaslatára eddig egy laboratórium tevékenységét függesztette fel.

Önkéntes minőségértékelési rendszerek a *megfelelőségtanúsítás* – melyre példa a kórházak és laboratóriumok ISO 9001:2000 szerinti auditálása –, továbbá a *laboratóriumok akkreditálása*. Az orvosi diagnosztikai laboratóriumok akkreditálása iránt világszerte egyre nagyobb az érdeklődés. Az érdeklődést az magyarázza, hogy az akkreditálás egyaránt érdeke a szolgáltatás megrendelőjének és a szolgáltatás finanszírozójának, ennek folytán pedig magának a szolgáltatást nyújtó laboratóriumnak is.

1999-ben a World Association of Pathology and Laboratory Medicine és az International Federation of Clinical Chemistry közös nyilatkozatot adott ki a laboratóriumakkreditálásra vonatkozóan, melyben kimondja, hogy „A betegek, a társadalom, a kormány érdeke, hogy a diagnosztikai laboratóriumokban folyó tevékenység szakmailag és technikailag egyaránt magas szintű minőségi követelményeknek feleljen meg. ... A laboratóriumok saját, jól felfogott érdeke, hogy magas minőségű szolgáltatás nyújtására vonatkozó kompetenciájukat hivatalosan elfogadott működési standardoknak való megfelelés igazolására hivatott szervezet is elismerje” (12).

A tanúsítás és akkreditálás fogalma között sok az átfedés, ezért ezeket a kifejezéseket gyakran nem megfelelően alkalmazzák a gyakorlatban. A *tanúsítás* (certification) olyan tevékenység, melynek során egy külső, független szervezet – általában profitorientált tanúsító cég – írásban kiadott tanúsítvánnyal (certificate) igazolja, hogy egy termék, folyamat, vagy szolgáltatás bizonyos előírt követelményeknek megfelel (6, 14). A tanúsító szervezeteket nemzetközileg elismert akkreditáló testületek akkreditálhatják tanúsításra.

Az elmúlt években az egészségügyi intézményekben megkezdődött az elsősorban ipari vállalatokra alkalmazható ISO 9000 szabványcsalád szerinti minőségtanúsítás, de ez a laboratóriumok ellátás minőségirányítási rendszerét érdemben nem érintette. Nem tekinthető egyértelműen szerencsésnek a csak ISO 9001 ipari szabvány szerinti tanúsítás az egészségügyben, mivel a *Donabedian* koncepció (4) egészségügyi értelmezésére nehezen alkalmazható. Az ISO 9001:2000 szabvány alapján végzett tanúsítás nem veszi figyelembe a feladatarányos szervezet-munkafolyamat-eredmény logikai láncolatát, mivel az egészségügyi szolgáltatás szerkezetét és folyamatait csak a szakmai tevékenység kellő elemzése esetében lehet értékelni, melyre az ISO 9001 szerinti tanúsító vállalatok szakmailag nem felkészültek. Szerencsés megközelítés a szakmai standardokon alapuló tanúsítási folyamat, melyre laboratóriumok esetében példa a szakfelügyeleti rendszeren keresztül megvalósított helyszíni szemle, vagy fekvőbeteg-intézmények esetén a Kórházi Ellátási Standardokon alapuló intézménytanúsítás (9).

Az *akkreditálás* külső audit, melynek feladata azt vizsgálni és igazolni, hogy egy diagnosztikai laboratórium képzettségében és módszertanilag felkészült az általa végzett tevékenység meghatározott működési standardoknak (jogsabályok, szabványok, szakmai követelmények) megfelelő, magas minőségű végzésére (14). Az akkreditálást egy külső, független, nemzetközi normák szerint minősítő, államilag felhatalmazott, nem nyereségérdekelt köztestület – hazánkban a Nemzeti Akkreditáló Testület – az érintett szakmák bevonásával végzi (18). Az akkreditálás elsődleges célja a laboratóriumi munka *minőségének javítása* önkéntes részvétel, szakmai „peer review”, képzés és szakmai követelményeknek való megfelelés révén (14).

A minőségjavításon túl az akkreditálás egyéb szakmai érdekeket is szolgálhat: 1. teljes körű, a preanalitikai, analitikai és posztanalitikai tevékenységre és a minőségirányításra is kiterjedő szakmai önreguláció, 2. szakmai megfelelés és kompetencia igazolása (pl. ipari együttműködési, klinikofarmakológiai és egyéb szolgáltatói) szerződések kötéséhez. Az akkreditálás nemzetközi alapelvei, hogy

- az akkreditálási program önkéntes,
- független a kormánytól és biztosítótól,
- az akkreditálás és az akkreditálási standardok kidolgozása a szakma feladata és felügyelete alá tartozik,
- a standardoknak való megfelelés ellenőrzését szakmai „peer review” csoport – azaz nem egy külső harmadik fél – végzi,

- az akkreditálás elsődleges célja a minőségfejlesztés, képzés és folyamatos továbbképzés,
- az akkreditáló testület nem nyereségérdekelt (14).

Az egészségügyi minőségfejlesztés jogi háttere

Szakmai jellegükénél fogva az orvosi laboratóriumok jelentős minőségbiztosítási tapasztalattal és múlttal rendelkeznek, ezért mindig is élenjártak a minőségügy terén. Az egészségügyben a minőség fontosságát a kormányzat is felismerte, és 1995 óta folyamatosan születnek az egészségügy minőségirányítási rendszerének kiépítését célzó törvények és rendeletek.

A magyar laboratóriumok akkreditálását az 1995. évi XXIX. törvény szerint a Nemzeti Akkreditáló Testület (NAT) kizárólagos jogkörrel végzi (18). A laboratóriumi medicina szempontjából kiemelkedő fontosságú az 1996. évi minimumfeltételekről szóló rendelet, melynek 5. melléklete a minőségügyi dokumentációt és oktatást is szabályozza (17). A rendelet hatására a laboratóriumi modell minőségirányítási kézikönyv kidolgozására 1996-ban került sor, amelynek célja az ISO Guide 25 és a TQM szempontjainak érvényesítése volt a laboratóriumi szolgáltatásban (2, 7).

1998 óta a minőségirányítási kézikönyv megléte a szakmai minimumfeltételek része (16). A Magyar Laboratóriumi Diagnosztikai Társaság és az Országos Laboratóriumi Intézet gondozásában kiadott prototípus alapján kezdtek meg a laboratóriumok saját minőségügyi szabályzatuk kidolgozását.

Az egészségügyben a minőségfejlesztés fontosságát jelzi az EU Miniszteri Bizottságának 1997. évi javaslata, mely kiemelten szorgalmazza, hogy a tagállamok kormányai olyan politikát alakítsanak ki, és olyan struktúrákat, folyamatokat hozzanak létre, melyek az egészségügyi szolgáltatás minőségfejlesztési rendszerének kiépítését és megvalósulását támogatják. Az egészségügy minőségirányítási rendszere az egészségügyi ellátás rendszeres monitorozásával, értékelésével és fejlesztésével szolgáló módszerek és folyamatok bevezetésével, a minőségfejlesztésnek az egészségügyi személyzet rendszeres tevékenységébe való beépítésével, és minden egészségügyi dolgozó megfelelő továbbképzésével érhető el (1). A fenti EU ajánlás szellemében „Az egészségügyről szóló 1997. évi CLIV. Törvény” 121.§-a minden egészségügyi intézményt belső minőségügyi rendszer működtetésére kötelez. A törvény megfogalmazása szerint a minőségügyi rendszer célja (19):

- a szolgáltatások minőségének folyamatos fejlesztése, a szolgáltatás folyamatainak megismerése és részletes tervezése, ideértve a lehetséges hibák megelőzését is,
- a szolgáltatás során felmerülő hiányosságok időben történő felismerése, a megszüntetéshez szükséges intézkedések megtétele és ezek ellenőrzése,
- a hiányosságok okainak feltárása, az azokból fakadó költségek, károk csökkentése,

- a szakmai és minőségügyi követelményeknek való megfelelés és saját követelményrendszer fejlesztése.

Az 1997-es törvényben az általános célok megjelölése azonban nem párosult az egészségügy minőségirányítási rendszerének működésére vonatkozó konkrét elvárások megfogalmazásával. Négy évvel később, 2001-ben jelent meg a Kórházi Ellátási Standardok Kézikönyve, mely a Kórházszövetség együttműködésével lehetővé teszi a szakmai standardokon alapuló intézménytanúsítást (10). Ugyanabban az évben a NAT gondozásában kiadásra került az orvosi laboratóriumok akkreditálási követelményrendszere (11), melyről egy másik közleményben számolunk be részletesen. Folyamatban van az egészségügyi intézmények – és ezen belül az orvosi laboratóriumok – minőségirányítási rendszerének külső értékelését szabályozó rendelet kiadása.

Az egészségügyi intézménytanúsítás és a laboratóriumakkreditálás szakmai standardjainak, szervezeti kereteinek és jogi szabályozásának meghatározása új fejezetet nyit a magyar egészségügyi intézmények minőségi tevékenységének továbbfejlesztésében.

Köszönetnyilvánítás: A szerzők köszönetet mondanak Dobos Éva dr.-nak, a NAT Egészségügyi Szakmai Akkreditáló Bizottság tagjának szakértői támogatásáért és a kézirat szakmai lektorálásáért, továbbá Araczi Ágnes dr.-nak és Csánósi Andreának a kézirat összeállításában nyújtott technikai segítségükért.

IRODALOM: 1. Az Európai Unió Miniszteri Bizottságának R (97) 17 számú ajánlása a tagállamoknak a minőségfejlesztési rendszerek (QIS) kidolgozásáról és megvalósításáról az egészségügyi ellátásban, 1997. – 2. Az orvosi laboratórium minőségi könyve. Laboratóriumi Vizsgálatok Szakmai Kollégiuma és az Országos Laboratóriumi Intézet gondozásában, 1996. – 3. *Berwick, D. M.*: A primer on leading the improvement of systems. *BMJ*, 1996, 312, 619-622. – 4. *Donabedian, A.*: Explorations in Quality Assessment and Monitoring. Vol I., The Definition of Quality and Approaches to Its Assessment. Health Administration Press. Ann Arbor, Michigan, 1980. – 5. *Feigenbaum, A. V.*: Total quality control. *Harvard Bus. Rev.* 1956, 34-93. old. – 6. ISO/IEC Guide 2:1991 General terms and their definitions concerning standardization and related activities. Geneva: International Organization for Standardization, 1991. – 7. ISO/IEC Guide 25. General requirements for the competence of calibration and testing laboratories, 3rd edition. Geneva: International Organization for Standardization, 1990. – 8. Klinikai Laboratóriumi Ellátás Helyzete 2000. évben. Országos Laboratóriumi Intézet, 2001. – 9. Kórházi Ellátási Standardok Kézikönyv, Egészségügyi Közlöny, 2001. LI, 24, 2973-3044. – 10. NAR-20-IX: Az *in vitro* orvosi diagnosztikai laboratóriumok akkreditálására vonatkozó szakmaspecifikus követelmények az MSZ EN ISO/IEC 17025 szabványhoz. 1. kiadás. 2001. december. Nemzeti Akkreditáló Testület, Budapest. – 11. Orvosi Laboratóriumi Ellátás Helyzete 2001. évben. Országos Laboratóriumi Intézet, 2002. március. – 12. Principles of Laboratory Accreditation. A policy statement by the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) and World Congress of Pathology and Laboratory Medicine (WASPaLM), 1999-09-16. <http://194.79.14.120/EXEC/HDB9799/DividersDoc/WASp-Pri.html> – 13. Quality Improvement in Health Care. Szerk: Parsley, K., Corrigan, P. 2. kiadás, Stanley Thornes (Publishers) Ltd, London, 1999, 3. fejezet. – 14. Understanding Accreditation in Laboratory Medicine. Szerk.: Burnett, D., 1996. ACB Venture Publications, 1996. – 15. *Young, D. S., Sachais, B. S., Jefferies, L. C.*: Laboratory costs in the context of disease. *Clin. Chem.*, 2000, 46,

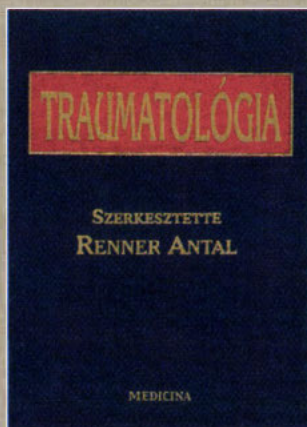
967-975. – 16. 8. sz. Melléklet a 21/1998 (VI. 3.) NM rendelethez: Az orvosi klinikai laboratóriumok minimumfeltételei. Magyar Közlöny, 1998, 46, 3822-3837. – 17. 19/1996 (VII. 26.) NM rendelet az egészségügyi szolgáltatást nyújtó egyes intézmények működésének szakmai minimumfeltételeiről. (5. melléklet: dokumentáció és oktatás). Népjóléti Közlöny, 1996, 64, 4057-4113. – 18. 1995. évi XXIX. Törvény a laboratóriumok, a tanúsító és az ellenőrző szervezetek akkreditálásáról. Magyar Közlöny, 1995, 33, 1533-1538. – 19. CLIV. Törvény az Egészségügyről, 1997. Népjóléti Minisztérium Kiadványa, 1997, 3-51. old.

A dolgozat az Országos Laboratóriumi Intézet, az Orvosi Laboratóriumi Vizsgálatok Szakmai Kollégiuma és a Magyar Laboratóriumi Diagnosztikai Társaság közös szervezésében 2001-ben rendezett regionális vezetőképzésen elhangzott előadások anyagán alapul. A közleményhez kapcsolódó diaanyag az alábbi honlap grafikus oldalán, a Továbbképzések szekcióban Internet Explorer segítségével elérhető:

(Horváth Andrea Rita dr., Szeged, Somogyi Béla tér 1. 6725
e-mail: horvath@clab.szote.u-szeged.hu)

MEDICINA KÖNYVKIADÓ

ajánlata



Traumatológia

Szerkesztette: Renner Antal

Második, javított és bővített kiadás

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

Prof. Dr. Renner Antal

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

Csillagórák a tudományban

A molekuláris biológia diadalútja a Nobel-díjak tükrében

Venetianer Pál

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

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



MEDICINA KÖNYVKIADÓ

ajánlata



Belgyógyászati ultrahangdiagnosztika

Szerkesztette: **Dr. Szébeni Ágnes**

Második, átdolgozott és bővített kiadás

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

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

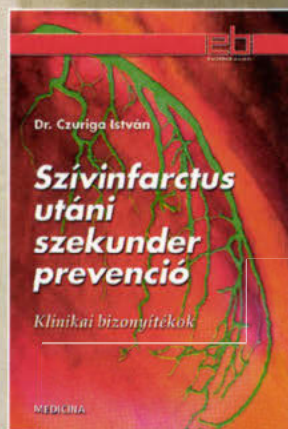
Formátum: 168 × 238 mm Terjedlem: 380 oldal Bolti ár: 6800 Ft

Czuriga István

Szívinfarctus utáni szekunder prevenció

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

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



MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

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

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

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

A hierarchiaról*

Gaál Csaba dr.

A kiváltság felelősséggel jár. Kiváltságot jelent a pénz, az anyagi javak, a vezető beosztás, szakmai elismertség, a műveltség. Minél jelentősebbek a kiváltságaid, annál nagyobb a felelősséged, annál keményebb az ítéleted, ha nem szolgálod mindenki javát.

módosítva Quoist után

Fiatal szakorvos koromban történt. Az ebédlőből kilépve idősebb kolléga szólított meg és kért, keresnék fel egy beteget a pulmonológiai osztályon. Az eset rövid leírása után még megemlítette, hogy valószínű szükség lenne mellkasi drén behelyezésére is. Váratlanul ért és meglepett az egész helyzet több okból: 1. jóval idősebb orvos szólít meg, akit én tulajdonképpen nem ismerek, de ő – feltehetően a mellemen hordott kitűző táblácskából – tudta, hogy a szív- és mellkassebészeti osztályhoz tartozom; 2. addigi pályafutásom során többnyire utasításokat, „parancsokat” kaptam, nem *kérést*; 3. nem lekezelően, hanem egyenrangúként beszélt velem. Sok időm nem volt azonban gondolkodni, magamhoz vettem az egyszerűhasználatos sztetet és felkerestem a tüdőosztályt. A beteg vizsgálata után pneumothorax miatt mellkasi drenázst végeztem. Alig voltam készen, amikor megjelent a felkérő kolléga is, akiről kiderült, hogy ő az osztályvezető főorvos – a „consultant”. Mindez több, mint negyedszázada történt, Leedsben. Ez volt az első, egész életre szóló élményem arról, hogy másként is kommunikálhat két orvos, mint amit addig otthon megéltem: a despotikus jellegű hierarchikus rendszert.

A német orvoslás jellegét a 19. században a Porosz Katonai Akadémia, a „Pépinière” alakította ki. A franciák ellen Austerlitznél 1806-ban elszenvedett vereség számos reformot követelt ahhoz, hogy Poroszország modern országgá váljon. Ehhez tartozott a jó katonaoorvosok kiképzése, ami az említett elit iskolában történt – a 20. század eleji legtöbb német Nobel-díjas is innen került ki. A katonai akadémián a medikusok és az orvosok oktatását katonai példakép szerint szervezték meg: 1852 óta vált ismertté a fő- és az alorvos fogalma. Minthogy a Pépinière professzorai egyben a berlini Charité oktatói is voltak, a szigorú rangsoroláson alapuló rendszer az egész német nyelvterületen elterjedt.

Az ún. *német iskola* elképzelése szerint a kórházi viszonyokra átvitt katonai hierarchia biztosítja leginkább a zökkenőmentes munkát. A II. Vilmos császár korabeli Németországban tett látogatásairól visszatérő külföldi orvosoknak feltűnt az egyetemeken és kórházakban uralkodó kaszárnyai hangnem és alattvalói szellem. Már ekkor, de még inkább a két világháború között, illetve azt követően egészen más jellegű rangviszony és munkatársi szellem alakult ki az

angolszász országokban. Itt ugyanis a tekintélyelvűség és szigorú rangsor helyett inkább a csapatmunkára (team) helyezték a hangsúlyt. És valóban, a tekintélyuralmi jelenségek ritkábban fordulnak elő ebben az együttműködési formában. Mindjárt hozzá kell tenni, hogy itt is van egy „kapitány”, de közötté és csapata között egész más kohéziós erők uralkodnak. Az Egyesült Államokban ezt a körülményt nagyban befolyásolja az a kialakult gyakorlat, miszerint a kész szakorvos teljes mértékű felelősséggel tartozik és messzemenően önállóan dolgozik.

A feudális, szigorúan hierarchikus jellegű német iskola következményei:

- a gondolatok és kezdeményezések elnyomása,
- szolgálalkúság kialakulása (különösen arra elve hajlamos egyéneknél – nincsenek kevesen!),
- a megmerevedett struktúra láncreakcióként befolyásolja más, az egészségügyben dolgozók viselkedését is és
- kihat a betegekkel való viszonyra is (lásd: paternalista magatartás),
- elősegíti a parancsuralmi gyakorlatot annak minden káros következményével,
- csökkenti az egyéni felelősségérzést, hiszen bármikor hivatkozhatunk: a főorvos, az adjunktus mondta; még ma is érvényes: ha tudom is, hogy helytelen a feljebbvaló utasítása, akkor is kénytelen vagyok azt betartani.

Utóbbi viselkedésmódra saját élményemet hozom példaként. Egyetemről kikerült fiatal osztályos orvosként még sok mindent szélesebb összefüggéseiben láttam, tájékozottabb voltam, mint a felettes adjunktusom, hiszen talán éppen ekkor a legszerteágazóbb és elméletileg legmegalapozottabb a tudásunk, mely később mélyül ugyan, de beszűkül. Egyik beteg infúziós terápiájával kapcsolatban vita támadt az előljáró szakorvos és közöttem. Miután kollégám az érvekből kifogyott, ezzel zárta le az ügyet: hozhatsz ide akár-hány könyvet, azt fogod csinálni, amit én mondom!

Különösen a *sebészeten* harapózkodott el a despotikus gondolkodásmód, mégpedig abból a megfontolásból, hogy ha valahol, akkor a múltban elengedhetetlen a „fegyelmezett” munkarend. Ez persze fogalomzavar, hiszen lehet – és kell is! – fegyelmezetten dolgozni, de mindez történhet és inkább kívánatos a csapatmunka szellemében. Tény, hogy az operatőré a felelősség a múltban történtek nagy részéért, ezért hát ő a megsza-

* *Hierarchia* (görög); hieros: szent, az istenekhez tartozó; arche: uralkodás; szigorúan meghatározott alá- és fölérendeltségi sor

bója és koordinátora az ottani munkának. Míg korábban a sebész a teátrum (angolban még ma is: operating theatre!) fő aktőre volt, ma ezt a szerepet meg kell osztania az aneszteziológussal és más szakemberekkel (endoszkópos, technikus stb.). Különösen az újabkori beavatkozások (szervtranszplantáció, „robodoc“-műtétek) egyértelműen megtörték a sebész hegemoniáját a műtőben. Az intézmények egyike sem, így a sebészeti osztályok sem létezhetnek *autoritás* nélkül, mely viszont feltételez bizonyos hierarchiát. Minden emberi társulásban természetes módon kialakul valamiféle rangsor. Mint előbb már írtam róla, az angolszász országokban kialakult csapatmunka sem jelenti a tökéletes egyenlőséget, ez ugyanis valóban veszélyeztetné a sokrétű és koordinált munkafolyamatokat. A tekintélyt azonban ki kell vívni, érdemelni, megszolgálni, azt nem a kinevezéssel járó pozíció eredményezi.

A jelenlegi Németországban sajnos még mindig megtalálhatók a porosz iskola hagyományai. Igaz, hogy a sok külföldi kapcsolat és tapasztalat révén ezek már közel sem olyan kirívóak, mint korábban. Ugyanakkor sok jó példa is említhető a hierarchikus struktúra fellazítására, melyek közül kettőt emelnék ki.

– Az egyik rendszerrel a letelepült szakorvos a kórházban operál bizonyos napokon és betegeit előre meghatározott szerződésben rögzített ágyszámokon helyezi el (*Belegartssystem*). Ílymódon több, egymástól független szakorvos dolgozik egy osztályon.

– Az ún. *kollégialis rendszer* (Kollegialsystem) azt jelenti, hogy pl. egy nagy sebészeti osztályt több alegységre osztanak, melyek élén egy-egy egymással teljesen egyenrangú főorvos áll, akik felett nincs „főfőorvos”. Így például a szomszédságunkban lévő oktatókórház sebészete négy osztályból áll: általános sebészet, baleseti sebészet, ortopédiai sebészet, érsebészet.

A német Szövetségi Orvosi Kamara is hangsúlyozta abbéli szándékát, hogy a főorvosi (Chefarzt) formát hosszabb távon egy ún. *teammodellel* akarják leváltani. Megszűnne tehát a hierarchikus, egyeduralmi rendszer, és helyébe a szakorvosok önálló munkacsapata lépne, ugyanis csak ezáltal biztosított a kollégák egyenértékűsége. Minden, a saját területen túlmenő kérdést konferencia jellegű munkacsoport oldana meg. Rendkívül fontos azonban, hogy a kompetenciát pontosan meghatározzák. A mélyen gyökerezett hagyomány megváltoztatása nem egyszerű, és csakis hosszadalmas folyamat eredménye. *Nissen* felhívja pl. a figyelmet arra, hogy éppen azok az asszisztensek és másodfőorvosok (adjunktusok), akik sokáig hangosan kritizálták a merev rendszert, mihelyt maguk is főorvosi álláshoz jutnak, ugyanúgy olyan – vagy még fokozottabb – despotikus módszerekkel élnek.

A hierarchia jellege azonban nem csupán az intézményen belül érvényesülhet, hanem rányomja bélyegét az orvosok egyéb szakmai kapcsolatára is. Itt az orvosok közti kontaktusra többnyire jellemző a közvetlen hangvétel és a rang figyelmen kívül hagyása. Ennek talán oka az is, hogy nagyobb az egymásrautaltság: a klinikai és kórházi beutalások nagy része szakorvosokon át történik, érdek tehát a szoros szakmai és bizonyos személyes kapcsolat ápolása. Hasolóképpen a családi orvosokat se rázza le az egyetemi „méltóság”, sőt keresik a kontaktust velük. Ok az is, hogy a szakorvosi praxisok, melyekben komoly diag-

nosztikus és operatív beavatkozások is történnek (szívkatéterezés, CT- és MR-vizsgálat, egynapos műtétek), sok esetben bizony nem maradnak el a kórházak mögött. Számos ilyen szakintézményben professzori titulust és egyszerű doktori címet viselő kollégák dolgoznak vállalva, teljes egyenrangúságban.

Magyarországon – a történelmi és földrajzi adottságok folytán – a német iskola hódított tért. A „kasztrendszer” lebontása azonban mind az orvosok, mind a betegek érdekét szolgálja. Ez történhet *alulról*, ami már megkezdődött: a betegek jogainak tisztázása, törvénybe iktatása és érvényesítése. Az öntudatra ébredés ugyanis csökkenti a kiszolgáltatottságot és ráébreszti (ismét?) a vezetőket arra, hogy a politika után az egészségügyben is eljött az ideje a demokratizálódásnak. A felülről (orvosok) jövő változtatás lehetőségei közé tartozik a szakmai világot látás, tanulás, személyes kapcsolatok kiépítése és ápolása, a fiatalok képzésének elősegítése. Intézményesen sokat lendíthetne a szakorvosi praxisok önálló kézbe adása (motiváció!), az egynapos sebészet támogatása és a kórházakban a leírt példák alapján hasonló struktúrák bevezetése.

A megmerevedett hierarchikus felépítés különös mellékterméke a máig megmaradt tegezési forma visszassága. Míg a német nyelvterületen ennek nyoma sincs, a magyar viszonyok között elburjánzott a csendőrpertu. Tulajdonképpen az sem elfogadható, és nincs ésszerű magyarázata, hogy a medikusokat tegezzik, hiszen felnőtt emberekről van szó, de még kevésbé érthető ugyanez a kész, fiatal orvosokkal szemben – kivéve, ha ők is visszategezhetnek! Ez az egyoldalú viszony még visszább és sértőbb, ha nőket illet.

A hierarchikus rend negatív hajtásai közé tartozik ez a sajátos növedék, mely magában hordozza a feudális viselkedésmód elemeit. Még mindig korrektebbnek tartom a németek talán néha túlzott távolságtartását, bár ez is rengeteget oldódott az elmúlt 20 év alatt. Tulajdonképpen csodálkozom sokszor, de el is szomorodom. Amennyire örömmel tölt el az a tény, hogy ma akadálytalanul utazhat bármely orvos külföldi kongresszusra, tapasztalatcserére, tanulmányútra, annál kevésbé értem, hogy ennek nyomát (többek között) a hierarchikus felépítés változásában miért nem látni. Hiszen közvetlen és közvetett élményekből tudom, hogy a szakmai fluktuáció külföld felé igen élénk. Attól tartok azonban, hogy akik ebben az élményben részesülnek, nem gondolnak a látottak feldolgozására, a mindennapi életbe történő átültetésre. Mert nem minden pénz kérdése; annak híján legalább azt ültetnénk át, ami anélkül is megoldható. Feltehetően azonban újabb generációnak kell felnőnie ahhoz, hogy itt is változás történjen. Talán a türelmetlenség is közrejátszik, bár az eltelt 12 év nagy idő! Én azt hiszem, a fiatalokra vár ez a feladat, csak nehogy úgy járjanak, mint azt *Nissen* megélte (lásd előbb). Az pedig, hogy mit tanulnak, tőlünk is függ idősebbektől, vezetőktől. Hadd idézzem végül a már többször citált sebészt:

„Az együttműködés legszebb része, ha főnök és az asszisztensek arra törekednek, hogy egymástól tanuljanak.” – Megérjük még ezt?!

[Gaál Csaba dr., D 89584 Ehingen (Donau) Sternplatz 1. Németország]

Dr. Szeness Ágnes (Dr. Dézsi Csabáné) 1934–2002



1. ábra: Dr. Szeness Ágnes

1934. november 17-én született Csöglén. Középiskolai tanulmányait a pápai Református Kollégiumban és a Türr István Gimnáziumban végezte. 1959-ben a Debreceni Orvostudományi Egyetemen orvosdoktori diplomát szerzett summa cum laude minősítéssel. Tagja volt az egyetemi válogatott tornászcsapatnak és az egyetemi színjátszó csoportnak. Pályakezdként a Győr-Moson-Sopron Megyei KÖJÁL laboratóriumának mikrobiológiai részlegére került. Pályafutása során szakmai tudását további szakképesítések megszerzésével bővítette. 1963-ban klinikai laboratóriumi, 1967-ben közegészségtan-járványtani, 1980-ban orvosi mikrobiológiai szakképesítést szerzett.

Laboratóriumi munkáját parazitológusként kezdte. A rutin munka mellett már ekkor bekapcsolódott a tudományos munkába. Országos és nemzetközi szakmai fórumokon, valamint közleményekben foglalkozott a megyében előforduló parazitás megbetegedésekkel, a fertőzések okaival és azok felszámolásával.

Szakmai tevékenysége meghatározó részét azonban bakteriológusként végezte. Megalapozott tudását az Országos Közegészségügyi Intézettel, később az Országos Epidemiológiai Központtal és a kórhá-

zak klinikusaival való állandó kapcsolattartással és a szakirodalom folyamatos figyelésével fejlesztette. Mind a klinikai, mind a járványügyi bakteriológiai vizsgálatok színvonalát mindig a legújabb és egyben leghatékonyabb módszerek bevezetésével emelte. A munkában fáradhatatlan volt. Ezt számos tudományos előadása és közleménye is tanúsítja. Vizsgálatai során nem elégedett meg az eredmények közzétételével, mindig igyekezett keresni, kutatni a jelenségek közötti összefüggéseket és rámutatni az újdonságokra.

1981-től a KÖJÁL Bakteriológiai Laboratóriumának vezető főorvosa, majd az ÁNTSZ megalakulásától az újrászervezett Laboratóriumi Osztály osztályvezető főorvosa lett. Kiváló szakmai teljesítményéért 1974-ben a Petz Aladár-díjat, 1978-ban az Egészségügy Kiváló Dolgozója kitüntetést vehette át.

Országos elismertségét jelzi, hogy 1988-tól a mikrobiológiai szakbizottság, 1992-től a Mikrobiológiai Szakmai Kollégium tagjává választották és ugyancsak 1992-től regionális mikrobiológiai szakfőorvos lett.

Lelkes, szakmaszerető gárdát tudott nevelni. Munkatársait mindig, mindenben segítette akár szakmai, akár egyéni problémáik megoldásában. Azért, hogy a közvetlen betegellátástól se szakadjon el, több mint egy évtizeden át a győri Lemezárugyárban üzemorvosi munkát is vállalt.

1994-ben nyugállományba vonult, de ezt követően sem pihent. Orvostörténettel foglalkozott. Rendszeresen publikált a megyei napilapban, a Kisalföldben. 2001-ben, a Nobel-díj százéves évfordulójára, a Medicina Kiadó gondozásában jelent meg fiával közösen írt könyve a „100 év orvosi-életteni Nobel-díjasai” címmel.

Az orvosi hivatás iránti vonzalmát bizonyára orvos édesapja sugallta. Családjában később is orvosok vettek körül, hiszen férje, lánya és fia is orvos. Róluk, és hat unokájáról mindig féltő szeretettel gondoskodott. Boldog család volt.

Emlékét kegyelettel őrizzük.

Az ÁNTSZ Győr-Moson-Sopron Megyei Intézete munkatársai nevében:

Paller Judit dr.

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



A pszichiátria magyar kézikönyve

Szerkesztette: Füredi János, Németh Attila, Tariska Péter

Harmadik kiadás

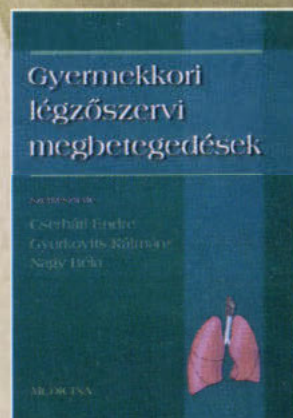
A könyv megjelenését a szakterület rohamos fejlődése és az ugyancsak fejlődő magyar pszichiátria növekvő információsüksége tette szükségessé. A harmadik kiadás nemcsak a klasszikus pszichiátria ismereteit foglalja össze (pszichopatológia, szemléleti modellek, vizsgálómódszerek, betegségmódszerek, terápiák), hanem áttekintést ad a korszerű neurobiológiai, pszichofarmakológiai és társadalomtudományi kutatásokról és fejleményekről is. A kötet a korszerű nozológiai rendszerekre (DSM-IV, BNO-10) támaszkodik. Az egyes fejezeteket a legjobb magyar szakemberek írták. Elsősorban szakorvosoknak és szakvizgára készülőknek ajánljuk, de a kézikönyv jellege miatt hasznosítani tudja minden gyakorló orvos és az elmeegészségügy, a mentálhigiéné területén dolgozó szakember is.

Formátum: 202 × 285 mm Terjedelem: 978 oldal Bolti ár: 7900 Ft

Gyermekkori légzőszervi megbetegedések

Szerkesztette: Cserháti 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, 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

Bársony János professzor pályafutása, a tévedések anatómiája

A címbeli állítás szakmai és világnézeti jellegű, a kető olykor nem különíthető el egymástól. A fővárosi I. sz. Szülészeti Klinikát 1903-tól haláláig irányította, az 1903–1918. közötti periódusban Tauffer Vilmos professzor ellenlábásának számított, 1919-től 1926-ig pedig a retrográd Magyar Orvosok Nemzeti Egyesülete (MONE) egyik alapító tagja és szellemi vezére, amely nyílt antiszemita programjával mérhetetlenül nagy kárt okozott a vétléneknek, az országnak és a Pázmány Péter Tudományegyetem Orvosi Karának egyaránt. Ez akkor is igaz, ha hallgatunk róla, ezért érdemes megismerni e tanulságos karrier buktatóival.

Bársony János 1860. július 31-én született Szatmár megye akkori székhelyén, a párciumi Nagykárolyban. Bár rátarti volt „magyar úri” származására, nevük nem olvasható a nemesi családok címtárában. István nevű bátyja ismert vadászati író, aki 1919-ben szerkesztette a *Tanácsköztársaság* című lapot, hogy utána egy jobbra fordulással minél hevesebben támadhassa földijét: Móricz Zsigmondot. A piarista diák maturátusa megszerzésével a bécsi orvosi karra iratkozott, majd 1884-ben Budapesten Kenézy Gyula évfolyamtársaként szerzett oklevelet, közöttük a kapcsolat később is megmaradt. Végzés után a Kézmárczky-vezette I. sz. Szülészeti Klinika kötelékébe került. Publikálni 1887-ben kezdett, a „Macerált szülések és befolyásuk a gyermekágyra” című sorozata az *Orvosi Hetilap* 31. évfolyamának 40., 42., 45. számában jelent meg (1). Ahogy írta: „az esetek nagyobb számában kideríteni az intrauterin halál okát nem sikerült”. Majd „A méhen kívüli terhességről öt eset kapcsán” a következő évi kötetben jött, jelezvén szakmai ambícióit. Terjedelmes sorozata „A kraniotomiáról” azt jelzi, hogy a császármetszéssel szemben még mindig ezt részesítették előnyben. E korszerűnek aligha nevezhető nézetel Velits Dezső pozsonyi bábaképző-igazgató szállt vitába, így a válasz sem maradhatott el. Bársony tanársegéd epés hangnemért nem ment a szomszédba. Védekezve hangsúlyozta, az abszolút sectiós indikációk körül nem lehet vita, de a relatívnak „elkerülhetetlen” alternatívája a kraniotomia. A két kört sem egyformán értették. A vita hevében a klinikus megjegyezte, mily szerencse, hogy Velits dr. bábákat és nem medikusokat oktat. Hamar megtanultak óvakodni éles visszavágásaitól. Több írása jelent meg a *Zentralblatt für Gynäkologie* hasábjain, és ezzel a nemzetközi porondra is kilépett. A *Gyógyászatot*, nem tudni mi okból, hamar otthagya.

A „szülészeti műtétan” tárgyköréből már a vita évében (1892) magántanárrá habilitálták, ami azért érdekes, mert Tauffer professzortól eltérően nem volt nagy híve az operatív beavatkozásoknak. Valószínűleg érezte, hogy különösen e téren „nem tartoznak azonos súlycsoportba.” Inkább egyre többet foglalkozott a még mindig gondot jelentő gyermekágyi láz kezelésével. Előbb szublimátos hüvelyöblítéseket végzett, de csak higanymérgezés határán bizonyultak hatásosnak. Következő lépésként a szublimát bőr alá történő fecskendezését alkalmazta – eredménytelenül. Lévéen makacs ember, nem tágított, és áttért az olasz Baccelli által ajánlott intravénás adagolásra, amelyet Kézmárczky professzor a trombózisoktól tartva nem nézett jó szemmel. Bársony magántanár az elképzelései mellett még a klinika elhagyása árán is kitartott, leutazott hát Debrecenbe egykori évfolyamtársához és barátjához, a bábintézeti igazgató Kenézy Gyulához, hogy együtt folytathassák az elképzelt kezeléseket (12). Pár sikeres eredmény után váratlanul adott lett a nagy lehetőség: 1902. május 18-án 61 éves korában elhunyt Kézmárczky professzor és természetesen önmagát is esélyes utódjelöltnek számította. Nem ok nélkül, mert ugyan pályázott a kolozsvári tanszékvezető Szabó Dénes, a Tauffer-tanítvány Dirner Gusztáv és Tóth István, a kar javaslatára a király mégis őt nevezte ki. Külön érdekesség még, hogy az egykori vitapartner Velits Dezső pesti habilitáció nélkül adta be pályázatát. Tauffer korrektségére jellemző, hogy nem vetette be tekintélyét a kinevezésnél, Bársonyéra pedig, hogy az addig is meglévő önbizalma még inkább megnövekedett. Kétségtelenül e magántanárok közt ha nem is nagy előnnyel, de „rangidősnek” számított, így már potenciális utódként ő búcsúztatta a *Gynaekologia* mellékletben a mesterét. Ugyanekkor a szakma is megtisztelte azzal, hogy a Nékám Lajos és a Kétly László szerkesztésében megjelent háromkötetes *Magyar Orvosi Vademecum* részére véle írták a „Szülészet dióhéjban” című fejezetét, míg a „Nőgyógyászat” barátjának, Kenézy Gyulának a munkája. Ezzel mindketten egycsapásra Blaskovics László, Farkas Géza, Kétly Károly, Krepuska Géza, Krompecher Ödön, Ónodi Adolf, Thanhoffér Lajos, Vámosy Zoltán és Verebély Tibor illusztris szerzői társaságába kerültek. Velits dr. megállapítása tíz év múltán is igaz, a császármetszéshez képest túl nagy teret szentelt a drasztikus magzattávolításoknak. Ami aligha egyezik a különben joggal hangoztatott nemzetféltő gyermekpártiságával.

Visszatérve a költői hangvételű Kézmárszky-nekrológhoz, belőle megtudható, hogy szerzője részt vett az 1897. évi moszkvai nemzetközi orvoskongresszuson, ahonnan egy piciny ikont hozott e vallásos professzornak, aki ezt haláláig őrizte az ágya fölött.

Bársony tanár tagja volt a gynaekologiai szakosztálynak, de a szűkebb „vezérkarnak” nem (11). Az 1906-ban felállított Semmelweis-szobor leleplezésekor még ő az egyik „hivatalos” szónok, de az 1909. évi Semmelweis-emlék Végrehajtóbizottságának már nem tagja, ő, mint a klinikavezetői jogfolytonosság ekkori képviselője. Ez arra enged következtetni, hogy a két klinika között akkor már nem volt felhőtlen a viszony. Majd az ugyancsak 1909-es budapesti nemzetközi orvoskongresszuson elhangzott az „Über die Therapie des Puerperalfiebers” című előadása, amelyben a Kenézy Gyula igazgatóval elért szublimátterápiás eredményeit ismertette (2), kétkedő hazai visszhangok közepette. Ugyanezt adta elő kibővíve magyarul a Budapesti Kir. Orvosegyesület 1911. évi nov. 25-i ülésén, amely könyv formájában is megjelent (3) (1. ábra). Több mint meglepő, hogy a közel 300 oldalon ilyen témakörben Semmelweis neve egyetlen egyszer sem fordul elő. A Tauffer professzoré viszont igen, nem a legkedvezőbb hangsúllyal: „A kísérletezésre vállalkozók közül eddig egyedül Tauffer tanár nyilatkozik szomorúan az injekciók felől, amennyiben az ez évi müncheni orvoskongresszuson egyik asszisztensével az injekciókról előadást jelentvén, az osztogatott broszúrákról azt olvashatjuk ki, hogy klinikája egészségi ál-

lapotának összeredményei is sokkal rosszabbak, amióta az injekciókat próbálják, mint azelőtt voltak” (5). A Tauffer-iskola erre tapintatosan nem reagált. Bársony tanár a vetélésekről írt az *Orvosi Hetilap*ba, az eclampsziáról a *Pester Med.-Chir. Presse* 1913. évfolyamába. Kétségtelen viszont, hogy korán felismerte a Röntgen- és rádiumkezelés jelentőségét a nőgyógyászati daganatok kezelésében. Az ő klinikáján működött 1911-től Kelen Béla magántanár vezetésével a Röntgen-laboratórium, és ott végezték az első hazai sugárkezeléseket, amelyekről az *Orvosi Hetilap* 1914. évfolyamában számolt be. Már 1915-ben, az éppen példa nélküli világégés közepette, a pozitív eugenika háború utáni fontosságát hangsúlyozta. Pedig akkor nem az volt az orvosok legfőbb gondja. A fentiek ismeretében aligha meglepő, ha az 1917. évi kiadású hatalmas kétkötetes Tauffer-Tóth féle *A nőgyógyászat kézikönyve* tíz szerzője között nem találjuk a Bársony professzor nevét. Pedig pl. a méhrák sugárterápiájának megírására igazán illetékes lett volna. Ezek az árulkodó momentumok a csendes és lappangó ellentét magyarozatául szolgálnak.

Amikor 1915-ben Madzsar József megszervezte az Országos Stefánia Szövetséget, nem véletlenül kérte fel Tauffer professzort az anyavédelem irányítására. Pedig Madzsar és Bársony az eugenikai koncepció terén találkoztak. Mindketten intenzíven foglalkoztak a „fajnemésítés” gondolatával, csak más megközelítésben. Míg a baloldal az általános emberi, addig a jobboldal a nemzeti szempontokat hangsúlyozta. Az útvesztőt még egyikük sem látta előre.

Az I. sz. Szülészeti Klinika igazgatója meglepetésekkel eztán is szolgált, nem a tárgyával, hanem annak megítélésével. Az *Orvosi Hetilap* 1918. évfolyamában a pusztító spanyoljárványról értekezett, régi rögeszméjét felelevenítve, mert: „a boncolás alapján a spanyol betegség rokona a gyermekági láznak... tulajdonképpen nagyon mérges streptofertőzés, vagyis tüdőpestis.” A kettő közé 1918-ban egyenlőségi jelet tenni enyhén szólva anakronizmus. Szerinte szuverén gyógyszere természetesen a szublimátinjekció, a saját intézetében azt alkalmazták. Majd így folytatja: „A háborúnak kellett kitörnie, hogy az általa teremtett nyomasztó helyzetek egyik-másik orvoskollégámat az ajánlott terápiára is rákényszerítsék” (7). A bizarr ötlettel nem aratott egyértelmű sikert, ahogy az említett évfolyam számos közleményéből kiderül. Aztán következett 1919. vízválasztó éve, – őt március 28-án az egyetemi ügyek népbiztosa négy tanártársával együtt állásából felfüggesztette (8), de tanítványai követelésére a Bársony tanárét hatálytalanították (9) – őt tehát lényegében olyan nagy sérelem nem érte, mégis alapítója és elnökségi tagja lett a már említett, 1919 áprilisában titkon szervezett nyíltan megtorlást hirdető Magyar Orvosok Nemzeti Egyesülete, azaz a MONE nevű társaságnak (10). Elkeseredettségét részben magyarázhatja, hogy az akkor még zömében magyar, érzelmeiben szintén magyar sváb és zsidó lakosság a királyi Romániához került, szülővárosával együtt, csak hogy a világ egyetemeihez intézett Trianon elleni tiltakozást vele együtt írta alá Grósz Emil, Liebermann Leo, Bálint Rezső, Árkövy József, Korányi Sándor és

A GYERMEKÁGYI LÁZRÓL

ELŐADVA A BUDAPESTI KIR. ORVOSEGYESÜLET
1911. ÉVI NOVEMBER 25-ÉN TARTOTT ÜLÉSÉN

IRTA

BÁRSONY JÁNOS DR.
EGYETEMI TANÁR



BUDAPEST,
A PESTI LLOYD-TÁRSULAT NYOMDÁJA
1912

1. ábra: A gyermekági lázról írott könyv címoldala

Ónodi Adolf, tehát sokféle világnézetű zsidó származású professzor, így pont neki nem lett volna szabad a MONE programját magáévá tenni. A kései krónika utólag eltűnődik: egyesek szemében mintha nem is létezett volna gróf Bethlen István, pedig a miniszterelnöksége alatt volt rektor, tehát a kar első számú felelős embere Bársony János professzor. A zseniális erdélyi arisztokrata szintén ellenforradalmárként kezdte, és nemcsak szülőföldjét, de hatalmas vagyonát és nagyszerű őseinek politikai színterét is elvesztette. Ha tőle tanulnak világnézeti realitást, más hangsúllyal említhetnénk Bársony János, Kuzmik Pál, Hoór Károly és még néhány orvostanár nevét.

Végzetes tévedés volt tehát a trianoni tragédiát egy népcsoport „számlájára” írni (13). Ő valószínűleg Bethlen István helyett Bársony Istvánra figyelt, no meg egykori tanársegédjére, a fő „ideológus” Avraffy Elekre, aki szerint „a zsidók nem országos arányszámuknak megfelelően haltak hősi halált a háborúban” (10). A statisztikák persze mást bizonyítanak, de ez előítéletet a tények nem zavarják. Az egyszerű szatocszegédektől jeles orvosokig lehetne a cáfolatot sorolni. Az 1923-as rektori beszéde egyikében „tetemre hívta a bűnösöket.” A másiktól Szabó Dezső faluromantikája integet vissza, amikor a falu „romlatlan” népét idealizálja. Nem érte meg, amikor a nemzetietlenséggel éppen nem vádolható falukutató írók az ellenkezőjét bizonyították.

E téren is ki kell emelni Klebelsberg Kunó kultuszminiszter szerepét, aki minden tőle telhetőt megtett az ország hírnevét rontó szakmapolitika folytatásának akadályozására.

Bársony professzor helyzetét megkönnyítette, hogy a nála jóval nagyobb szakmai tekintéllyel bíró Tauffer Vilmos 1918-ban nyugdíjba vonult és helyére a hozzá nézeteiben jóval közelebb álló Tóth István került. Nem tudni, milyen szerepet játszott ebben, hogy mindketten szatmári születésűek voltak. Itt nem a megyén, hanem az elvesztett közös szülőföldön a hangsúly. Így aztán érthető, ha 1926-ben Bársony tanárt a Tauffer-tanítvány búcsúztatta az *Orvosi Hetilapban* (14). Védve őt a „kurzista” vádaktól, amit „ellenfelei híreszteltek” róla. Markusovszky periodikájának 1920. évfolyamában jelent meg az „Orvosi erkölcsan” című írása, amelynek van egy megszívlelendő és egy teljesen elfogadhatatlan javaslata. Az előbbi az orvosi etika oktatásának bevezetése, az utóbbi sajnos a szégyenteljes numerus clausus bevezetésének „szükségessége” (7), mivel persze az ország nemcsak erkölcsi, hanem anyagi szempontból is nagyon, rosszul járt. Szakmai furcsaságaira jellemző még az 1921. októberében elhangzott Balassa-előadása: „A rákról, kiváltképp a méhrákról” (5) címmel. Ugyanis ebben az eddig elmulasztott Semmelweis-méltatásait pótolja. Tehát nem a gyermekági láz, hanem a rák ürügyén. Nehéz benne logikát találni. A terjedelmes előadás történeti része igen jó, meggyőző statisztikai táblázatokkal és imponáló irodalmi listával.

Érdekes „A magzatűzés útján elkövetett bűnözésről és azok korlátozásainak módozatairól” írott cikke az *Hetilapban*. Ebben is fellelhető a paradox bukfenec,

igaz kerítéssel
Bársony János
1927. II. 28.

BÁRSONY EMLÉKKÖNYV

BÁRSONY JÁNOS PROFESSOR HALÁLÁNAK
ELSŐ ÉVFORDULÓJÁRA

IRTÁK:
TANÍTVÁNYAI.



BUDAPEST, 1927. FEBRUÁR HÓ 28.

2. ábra: A Bársony Emlékkönyv címlapja

mert a magzatűző orvosokat még a kuruzslóknál is „veszélyesebbeknek” tartja. Ez etikailag igaz, de a gyakorlati kivitelben nem. Különösen ahogy indokolja: „az orvos a szakismereténél fogva igen könnyen intézheti a körülményeket úgy, hogy az elkövetett bűnt palástolhassa.” Vagyis az elvont erkölcsi-ség fölötté van a célszerűségnek. Ha már egyszer valaki ügyis rászánta magát, jobb ha orvos végzi azt el. Abban viszont igaza van, amikor a gyermekvállalás és -nevelés ügyében az államtól nemcsak hangzatos szavakat, de áldozatokat is követel. Az egyke engesz- telhetetlen ellenfele, ahogy írja: „Mozart pl. az ötödik, Schubert a tizenharmadik, Napóleon a nyolcadik, Wagner a hetedik, Rembrandt a hatodik, Cooper a tizenegyedik s Franklin a tizenhetedik gyermeke volt szülőinek” (6). Ne feledjük, a háború után a győztes hatalmak (pl. Franciaország) és a vesztes Németország orvosai mind népességdeficitről értekeztek. Bársony tanár az *Orvosképzés* hasábjain írt a tbc népbetegség jellegéről, majd újra az egykéről. Nem tudni, később mérsékeltebb elvet képviselt volna-e, ha 1926. február 28-án le nem hunyja örökre a szemét! Hiszen nagy tanártársai: Bókay János (akit nagyon tisztelt), Moravcsik Ernő Emil, Farkas Géza, Vámosy Zoltán, Schaffer Károly és Lenhossék Mihály valamennyien jó hazafiak voltak, mégsem kompromittálódtak.

Halála után tanítványai a kötelező kötetten (2. ábra) tisztelegtek emléke előtt. A névsorból megállapít-

ható, hogy nem nevelt nagy iskolát, így tanszéki utóda a Szegedről meghívott Tauffer-tanítvány Kubinyi Pál lett, nagy formátumú szakember, akinek fővárosi pályafutása sajnálatosan rövid ideig tartott.

A felsorolt tényekből talán kitűnik, hogy Bársony János tanár, az I. sz. Szülészeti Klinika 1903–1926. közötti igazgatója mind szakmai, mind világnézeti szempontból enyhén szólva ellentmondásos személyiség volt, így nem sorolható a Semmelweis-Tauffer-Kézmárszky nevével fémjelzett nagy vonulatba.

Érdeemes ismertetni, mert része a múltnak és tévedései tanulságul szolgálhatnak.

IRODALOM: 1. *Bársony J.*: A macerált szülések és befolyásuk a gyermekágyra. *Orv. Hetil.*, 1887, 31, 1293-1296., 1361-1366., 1469-1472. – 2. *Bársony, J.* von: Über die Therapie des Puerperalfiebers. *Gompte-Rendu VIII.* Budapest, 1910. 479-507. old. – 3. –

Bársony J.: A gyermekágyi lázról. *Pesti Lloyd, Budapest*, 1912. – 4. *Bársony J.*: Orvosi erkölcsstan. *Orv. Hetil.*, 1920, 64, 427-429. – 5. *Bársony Emlékkönyv.* Centrum, Budapest, 1927, 1-64. old. – 6. *Bársony J.*: A magzatúzás útján elkövetett bűnözésről és azok korlátozásának módozatairól. *Orv. Hetil.* 1924, 68, 335-337. – 7. *Bársony, J.*: Az úgynevezett spanyol betegségről. *Orv. Hetil.* 1918. 62, 583-584. 8. *Győry T.*: Az orvostudományi kar története 1770-1935. *Egyet. Ny. Budapest*, 1936, 750. old. 9. *Kápolnai I.*: Bársony János és Kubinyi Pál professzorok a klinika élén. *Semmelweis Ignác Klinikájának múltja és jelene.* Szerk.: Papp, Z. *Golden Book, Budapest*, 1996, 69. old. – 10. *Kovács M.*: Liberalizmus radikalizmus antiszemitizmus. *Helikon, Budapest*, 2001, 86. old. 11. *Lampé L., Szállási Á.*: Százéves a Magyar Nőorvos Társaság. *Jubil. Kiad., Budapest*, 1996. – 12. *Lovrich J.*: Bársony tanár irodalmi működése. *Bársony Emlékkönyv, Centrum, Budapest*, 1927, 66. old. – 13. *Szállási Á.*: Trianon és a pesti orvosok. *Orv. Hetil.* 1991, 132, 873-874. – 14. *Tóth I.*: Bársony János 1860-1926. *Orv. Hetil.*, 1926, 70, 235.

Szállási Árpád dr.

IV. Sümegi Orvosi Napok Sümeg, 2003. augusztus 29–31.

Tudományos program

2003. augusztus 29. (péntek)

10.00–11.30 Előadások

Pár Alajos: A vírushepatitisek terápiájának aktuális kérdései

Lengyel Gabriella-Fehér János: A krónikus C hepatitis kezelése

Fehér János – Lengyel Gabriella: Antimycoticumok és májkárosodás

Boga Bálint: Az önellátás fizikai képességeinek megítélése idősebb betegeknek

11.30–12.00 Kávészünet

12.00–13.00 Előadások

Vissy Károly: A meteorológiai frontok

Bártfai Erzsébet: A meteorológia és a biológiai rendszerek kapcsolata

13.00–14.30 Ebéd

14.30–16.00 Előadások

Szollár Lajos: A metabolicus syndroma kórélettana

Somogyi János: Az Alzheimer-kór korai diagnosztikájának lehetőségei a cerebrospinalis folyadék biokémiai analízise segítségével

Góth László: Laboratóriumi eredmények interpretálásának és értékelésének új szempontjai

16.00–16.30 Kávészünet

16.30–18.00 Előadások

Kovács Ágota: Gyulladásos bélbetegségek gyógyszeres kezelése

Győri Imre: Szövődményes epekőbetegség időseknél

Vallent Károly: Ileust okozó gastrointestinalis granulomatosisok sebészi kezelése

Lelbach Ádám: A citokinek és az IGF rendszer szerepe a cachexia kialakulásában

20.00 Gálavacsora

2003. augusztus 30. (szombat)

9.00–10.30 Előadások

Ostorharics György: Jogi kérdések a pszichiátriai betegek ellátásában, különös tekintettel annak családorvosi vonatkozásait illetően

Antal Géza: Betegjogi esettanulmányok, esettanulmányok

Menyhárt Miklós: A mentálhigiéne szerepe és jelentősége a családorvosi gyakorlatban

Pető Zoltán: Betegkapcsolattartás krónikus betegségben szenvedőkkel

10.30–11.00 Kávészünet

11.00–13.00

Sanofi-Synthelabo Szimpózium

A thrombosis-thromboembolia aktuális kérdései

Elnök: *Fehér János, István Lajos*

Referátumok:

István Lajos: Paradigmaváltások a thromboprophylaxisban
Horváth Boldizsár: Orális antikoagulánsok és thrombosis kockázat

Előadások:

Trompos Katalin: Vénás betegségek a háziorvosi gyakorlatban

Nagy Éva: A prolongált thromboprophylaxis eredményei a háziorvosi gyakorlatban

Bíró László: A háziorvos lehetőségei a thromboemboliás betegnek továbbvizsgálatában

13.00–15.00 Ebéd

16.00 Borkombinát meglátogatása Zalaszántóon

Belgyógyászat

Elképzelhető-e, hogy pitvarfibrilláció képes akut pancreatitist kiváltani? Janowitz, P., von Moltke, A., Weidmann, B. (Klinik für Innere Medizin, Krankenhaus Burg, Németország): Dtsch. Med. Wschr, 2002, 127, 2669-2672.

Az akut pancreatitisnek nincsenek pathognomicus tünetei, viszont etiológiájának felismerése rendkívül lényeges. A biliáris és alkoholos formán kívül hyperlipidaemia, hyperparathyreosis, sőt gyógyszerek is kiválthatják, de ennek ellenére az etiológia 10–30%-ban ismeretlen.

Pitvarfibrilláció és tachyarrhythmia aránylag gyakran előforduló körkép, és igazolt rizikófaktor perifériás embóliák kialakulásában, jórészt ischaemiás infarktus formájában manifesztálódik. A közleményben három beteg kórlefolását ismertetik, ahol akut pancreatitis (A.p) abszolút arrhythmia mellett ischaemiás folyamatokkal együtt alakult ki.

A betegek 60–70 év közötti férfiak, különböző hasi tünetek miatt (bélmotilitási zavarok, subileus, neurológiai tünetek stb.) kerültek intézetbe. Ischaemiás infarktus következtében különböző göctünetek léptek fel, és a pancreatitis csak képkeltető és részletes laboratóriumi vizsgálatokkal derült ki. A fvs.-szám diszkréten emelkedett, enyhén pozitív májfunkciókkal és a szérumlipáz emelkedésével. Egyikükben a bal pitvari fülcsében thrombus észlelték. CT-vel pancreatitisre utaló elváltozásokon kívül lépinfarktust is sikerült felfedni, ami alátámasztotta az embóliás eredetet. Ezenkívül kisagyi infarktus is kiderült, valamint kompressziós atelectasia a két tüdő alsó lebenyében, pleuralis folyadékkal.

A terápia először kis molekulatömegű heparinnal történt, amit tartós alvadégtáplálással, kumarinnal folytattak. Egyetlen késői szövődmény az inzulindependens diabetes mellitus, valamint cardialis dekompenzáció volt, ezért intenzív osztályos terápiára, ill. megfigyelésre volt szükség. A betegek természetesen antibiotikumokat is kaptak. A folyamat prognó-

zisa jó, hiszen a betegek hamar meggyógyultak.

A pitvarfibrilláció gyakori betegség, és a Német Szövetségi Köztársaságban mintegy 600 000 eset ismert, a felnőttkori lakosságban 0,4–0,9%-os a prevalencia. A 60 éven túli lakosság 2–4%-ában fordul elő, a morbiditás és a mortalitás pedig növekszik.

Utóbbi években az agyvelői embóliás szóródásra és egyéb kísérőbetegségekre – főleg szívbetegségekre – vezethető vissza.

Visszatérve az esetismertetésekre, a thromboembóliás eredet azért is valószínű, mert más faktort nem tudtak kimutatni.

Ischaemiás pancreatitiseket az irodalomban elsősorban a nagy hasi erek műtéteinek figyelték meg. Az akut folyamatot microembolisációval együtt klinikailag alig lehet igazolni, hiszen a mesenterialis erek angiográfiája sem tekinthető igazolt standardnak. MR-angiográfiára viszont elsősorban malignus pancreasfolyamatokban kerül sor. Mind a három esetben csak egyéb szervek szimultán embolisációja vezetett nyomra. Az alvadégtápláló terápia haemorrhagiás rizikója ellenére nem észlelték bevérzést a szervben. Az alvadégtáplálásra azért is szükség van, mert különben a mikrocirkuláció zavara idült pancreatitist okozhat.

A közleménynek az a tanulsága, hogy pitvarfibrillációban számításba kell venni ezt a szövődményt is.

Bán András dr.

Családtervezés

Öregedő gaméták megtermékenyítése, nagyobb fejlődési rendellenességek és Down-szindróma. Simpson, J. L. és mtsai (Baylor College of Medicine, 6650 Fannin, Houston, TX 77030, USA): Lancet, 2002, 359, 1670-1671.

A szerzők a gaméták elhúzódó retencióját vizsgálták a női nemi szervekben. A terhesség elkerülésére alkalmazott természetes családtervezés 2–3%-ban sikertelen a hibátlan mód-

szerhasználat ellenére. Optimálisnak tekintették a feltételezett peteérés napján vagy előtte egy nappal történt közösülés által bekövetkezett fogamzást. Nem optimálisnak pedig a praevulatio fázisban (az ovulatio és fertilisatio előtt > 2 napos) spermium vagy a postovulatio fázisban (ovulatio utáni egy vagy több napos pete-sejt) bekövetkezett conceptiót.

A vizsgálati anyag 1077 terhességéből 109 (9,9%) spontán vetéléssel és 5 méhen kívüli terhességgel végződött. Az optimális időben történt conceptiókból 411 (9,1%) és a nem optimálisakból 552 (10,9%) volt a spontán vetelés. A 963 élveszületett közül 28-nak (2,9%) volt nagyobb fejlődési rendellenessége; a nem optimálisan időzített fogamzások körében gyakrabban, mint az optimális csoportban. Megelőző terhességi vesztesége 97 asszonynak volt, közülük 4-nek (4,1%) szenvedett az újszülöttje nagyobb fejlődési rendellenességben nem optimálisan időzített fogantatás után. A 80 optimálisan időzített fogantatás után viszont csak 1 (1,3%).

Mindezek alapján a szerzők megnyugtatóan ítélik az időnként közösülő párok számára a természetes családtervezést.

Jakobovits Antal dr.

Diabetológia

A rosiglitazon és a glyburid hatásának összehasonlítása 2-es típusú diabeteses betegek cardiovascularis funkciójára és szénhidrát-háztartására. St. John Sutton, M. és mtsai (Univ. of Pennsylvania Med. Center, f3400 Spruce St., Philadelphia, PA 19104, USA): Diabetes Care, 2002, 25, 2058-2064.

Az USA 19 központjából 52 héten át randomizált nyílt terápiás kísérletben hasonlították össze rosiglitazon (thiazolidinedion-származék), valamint a glyburid (második generációs sulfonylurea) hatását a szénhidrát-anyagcserére és a betegek cardiovascularis funkcióira. Az elsősorban cardiovascularis funkcióra irányuló vizsgálatokat a két szerrel azért végezték,

mert a rosigitazon elődje állatkísérletekben krónikus kezelés során a szív súlyát növelte.

203, 2-es típusú diabeteses beteget randomizáltan soroltak be úgy, hogy a rosigitazonból a napi dózis 2×4 mg volt, a glyburidból a titrál adag, amelyik még nem okozott hypoglykaemiát, 10,5 mg naponta. A gyógyszerek adagját az első 8 héten titrálták ki. A cardiovascularis funkciók megítélésére részben a bal kamra tömegét, az ejekciós frakciót és a bal kamra végdiastolés volumenét határozták meg, illetve ezek változását figyelték (M-mód echokardiográfiával, 12 elvezetéses EKG-val, valamint ambuláns vérnyomásméréssel) induláskor, 12, 28 és 52 hét múlva. A szénhidrátháztartás ellenőrzését éhomi plazmaglukóz és a HbA_{1c} mérésével végezték.

Bár a rosigitazon hatására a bal kamra tömege növekedett, a növekedés azonban glyburiddal összehasonlítva nem volt szignifikáns. Egyik kezelt csoportban sem volt lényegesebb változás az ejekciós frakció viselkedését tekintve, s egyik csoportban sem volt a bal kamra végdiastolés volumenének növekedésében jelentősebb, különbség. A rosigitazonnal kezelték között a diastolés vérnyomás nagyobb mértékben csökkent, mint a glyburidos csoportban. A szénhidrátháztartás viselkedését tekintve mindkét csoportban egyformán csökkent a HbA_{1c} és az éhomi vércukor értéke, a lipidparaméterek közül a HDL-és LDL-koleszterin a rosigitazonnal kezelték között szignifikánsan növekedett, a trigliceridszint az 52 hetes vizsgálat folyamán egyik csoportban sem változott lényegesen.

Iványi János dr.

Visszatérő és halálos kihülés diabeteses neuropathiás férfiban. Applebaum, G. D., Kim, B. (Dept. of Med., Olive View-UCLA Med. Center, 14445 Olive View Dr., Sylmar, CA 91342, USA): Diabetes Care, 2002, 25, 2108-2109.

Kihülés miatt diabeteses betegek jóval gyakrabban kerülnek kórházba, mint nem diabeteses kortársaik (Neil H. A. W., Dawson J. A., Baker J. E.: Br. Med. J., 1986, 293, 416-418.). Ennek okaként az egyidejű súlyos neuropathia vehető fel, amelyik jelentős kockázatot jelent a fiziológias termoreguláció megváltozásában.

Egy 40 éves, inzulinallal kezelt férfi esetéről számolnak be a kaliforniai szerzők, akit 2001 januárjában 31,5 °C rectalis hőmérséklettel comában

szállítottak intézetükbe. Az előzmény szerint a beteget felesége reggel teljesen kihűlt és mentálisan hozzáférhetetlen állapotban találta. Egy héttel korábban a beteg a szerzők intézetében feküdt, amikor a diabetes mellett jelentős vesekárosodást és kifejezett mélyreflexcsökkenést találtak. A beteg akkor is hypothermiás volt. A jelen észlelés során a sürgősségi osztályon alacsonyabb vérnyomást, 43-as pulzusszámot találtak, fokális neurológiai deficit nem volt, az agyi CT régebbi lacunaris infarctus jeleit mutatta. Az KN 16 mmol/l, a kreatininszint 504 μ mol/l volt, vércukrát 6,9 mmol/l-nek találták. Azonnal melegítést és intravénás folyadékpótlást kezdtek, ventricularis tahycardia miatt defibrillációra is sor került. A beteg ekkor gyorsan rendbejött. Stimulálásra a pajzsmirigy és a mellékvese funkcióit is rendben találták, a hemokultúrák negatívak voltak és a mellkas radiológiai vizsgálata is.

Egy hónappal később azt az értesítést kapták, hogy a beteget ugyancsak kihűlt állapotban szállították egy másik kórházba (temperatura 33,9 °C volt). A resuscitatio ez alkalommal eredménytelennek bizonyult és a beteg meghalt.

Az eset végső tanulságaként a szerzők a saját betegük észlelését tekintve hangsúlyozzák, hogy különösen azok a diabeteses betegek hajlamosak extrém fokú kihülésre, akiknek egyidejűleg autonóm neuropathijuk is van.

Iványi János dr.

Diagnosztikai kérdések

Granulocytás tonsillasarcoma myelodysplasiás szindrómában.

Geisse, M. és mtsai (Pathologisches Inst., des Klinikums Darmstadt, Medizinische Klinik des Klinikums Darmstadt, Inst. für Strahlendiagnostik des Klinikums Darmstadt, Németország): Dtsch. Med. Wschr. 2002, 127, 6737-2676.

A granulocytás sarcoma (myelosarcoma) ritkán előforduló extramedullaris tumor, és éretlen myeloid sejtek sarcomaszerű proliferációja jellemzi. Rendszerint akut myeloid leukaemiában (AML) fordul elő, ritkábban krónikus myeloid leukaemiában (CML) és myelodysplasiás szindrómában (MDS).

A 60 éves férfinél bizonytalan eredetű refrakter anaemiát diagnosztizáltak MDS-ban gyűrű magvú side-

roblastokkal (RARS). Három hónap múlva a csontvelő-biopsziában mintegy 10%-nyi blastos túlsúlyt fedeztek fel, és egy hónap elteltével általános panaszok és 38 °C-ig terjedő lázak miatt került felvételre. A beteg bőrén petechiák látszóttak, köpete véres, a bal tonsilla gennyes, a bal garatív előbóltosult. Májja mérsékelten nagyobb, lépe nem tapintható, egyéb eltérést nem találtak.

Laboratóriumi leletei közül kiemelendő az alacsony hemoglobinszint és thrombocytaszám (3000/ μ l, fvs-száma 8000/ μ l) kifejezett balra tolt vérképpel és 1920/ μ l blasttal. Emelkedett volt a C-reaktív protein, a vvs.-süllyedés, az LDH, az alkalikus foszfatáz, valamint a γ -GT. A vérből nem tenyésztett ki kórokozó, a garatflóra pedig fiziológias volt.

Nyaki axiális CT-vizsgálat alkalmával bal oldalon peritonsillaris tályog derült ki a nyaki nyirokcsomók megnagyobbodása mellett. A súlyos thrombocytopenia miatt feltárással nem került sor. A beteget különböző antibiotikumokkal kezelték, vvs.- és thrombocytatranszfúziókat kapott. Állapota ennek ellenére rosszabbodott, és három hét múlva sepsis következtében meghalt.

A boncolási lelet megerősítette az MDS diagnózist, egyidejű csontvelő blast túlsúllyal (RAEB-t). A tonsillák szövettani vizsgálata derítette ki a pontos diagnózist a granulocytás sarcomát (GS), myeloid sejtes infiltrációval és számos blastsejttel. Mieloperoxidáz és klóracetát-eszteráz reakció pozitív volt. Az antibiotikum-refrakter sepsis minden valószínűség szerint *miliaris tuberculosis*ra volt visszavezethető, epheloidsejtes granulomákkal és részben reaktív necrosisokkal a peritoneumon, a májban, lépben és csigolyákban, ezenkívül a pleurán és a mély nyaki nyirokcsomókban. Génexpressziós analízissel sikerült a *Mycobacterium tuberculosis* komplex DNS-t felismerni.

A GS a szervezetnek szinte minden táján előfordul, főképp a testüregekben, emellett a csontokban, a bőrön, a gyomor-bél és az urogenitalis traktusban, a fej/nyakrégióban, valamint az emlőben és a nyirokcsomókban. AML- és CML-betegek 3-8%-ában fordulhat elő, ilyenkor az alapbetegség prognózisa nagyon rossz, az átlagos élettartam mintegy 11 hét. Előfordul, hogy a GS-t a myeloid alapbetegség felismerése előtt diagnosztizálják, és ilyenkor elég gyakori a klinikai, sőt patológiai téves diagnózis; szövettanilag nem mindig sikerül malignus lymphomáktól elkülöníteni, ezért nemcsak hisztokémiai, hanem immunhisztológiai vizsgálatokra

is szükség van (mieloperoxidáz, klór-acetát-eszteráz, antilozim és CD43). Az utóbbi években egyre több esetet fedeztek fel MDS talaján, AML nélkül; ilyen volt a publikált eset is. Mivel mindeddig kevés esetet publikáltak, az incidencia nem ismert. Összesen 32 esetet retrospektív módon vizsgálva az derült ki, hogy az MDS transzformációja AML-ba csak mérsékelt gyakoriságú, ha GS-val asszociált.

Speciális terápiája nincs, és a korai kemoterápia sem nyújtja meg az élet-tartamot. Az esetnek az a tanulsága, hogy felvethette volna tbc gyanúját, mivel az antibiotikumok hatástalanok voltak [Ref.: *A beteg nem kapott tuberculostaticumokat*].

Bán András dr.

31 éves nőbeteg kólikás felhisi fájdalommal és eosinophiliával. Welzel, T. M. és mtsai (Med. Klin. u. Poliklin. II., Klinikum der Univ. München-Grosshadern, Marchionistr. 15, 81377 München, Németország): Internist, 2002, 43, 1593-1596.

A müncheni trópusi intézet munkatársainak bevonásával készült esetismertetés egy 31 éves iráni nőbeteg kórtörténetét tárgyalja. Az asszony felvételekor arról panaszkodott, hogy több hónap óta vannak rossz közérzettel és epigastriális nyomásérzékenységgel járó panaszai, amelyek 2 nappal korábban a jobb felhisi tájéakra lokalizálódtak hátra sugárzó jelleggel és állandósultak. Korábbi megbetegedésről nem számolt be a beteg, de azt is megemlítette, hogy nem sikerült teherbe esnie, az ilyen irányban 4 héttel korábban elvégzett vizsgálatok anatómiai rendellenességet nőgyógyászati szempontból nem tártak fel.

Felvételekor 38,3 °C lázat észleltek, diszkrét scleraicterusszal és mérsékelt jobb borda alatti és epigastriális fájdalommal. A laboratóriumi vizsgálatok gyulladásra utaló jeleket találtak, közülük a 35%-os eosinophilia volt a legfeltűnőbb. A hasi CT-vizsgálat a proximális ductus hepatocholedochusban hyperdens intraluminalis térszűkítő folyamatra utalt, az MRI-vizsgálat különösebb eltérést nem talált ezen a területen. ERCP-vizsgálat is történt, ez a ductus hepaticusban többszörös kontraszt-kieséseket mutatott. A gyanú parazitás fertőzésre terelődött, ezt igazolták a székleletben megtalált *Fasciola hepatica*-peték és az anti-tesztvizsgálat is jelentősen magasabb titert talált.

Ezután a beteg 1 alkalommal 10 mg/kg-os adagban triclabendazolt (az

állatgyógyászatban fasciolosis ellen használatos szer) kapott; a biliaris kólikák ezt követően megszűntek, az ismételt ERCP-vizsgálat sem mutatta tovább a ductus hepaticusban a parazitákat, melyek közül többet sikerült eltávolítani. 4 héttel a terápia után a beteg valamennyi panaszja megszűnt, az eosinophilia felére mérséklődött és minden kóros vizsgálati eredménye normális lett. 2 hónappal később a beteg közölte, hogy teherbe esett.

A *Fasciola hepatica*-fertőzés gyanúját a beteg származásán kívül a kifejezett eosinophilia és a képkalkotó módszerekkel kapott mobil térfoglaló eltérés, valamint a székleletben kimutatott féregpete bizonyította.

Iványi János dr.

Insulinoma krónikus veseelégtelenségben: esetismertetés. Basu, A. és mtsai (5-194 Joseph, Saint Mary's Hosp. May Clinic. Rochester. Minn. 55902, USA): J. Clin. Endocrinol. Metab., 2002, 87, 4889-4891.

Az első insulinoma közlése 1927-ből származik a Mayo-klinikáról, azóta 224 műtéti megoldásról vannak adatok, közöttük társult veseelégtelenség nem volt.

A szerzőcsoport olyan beteg kórtörténeti adatait ismerteti részletesen, akinél az insulinomás típusos tünetek félrevezethetők lehettek, mert 20 éves korában már biopsziával igazolt IgA-nephropathia derült ki. 1998-ban vesetranszplantáció is történt. Ez sikeres volt, de a veseműködés nem lett teljesen normális azóta sem, annak ellenére, hogy a beteg az ilyenkor előírt kezelésben folyamatosan részesült (prednison, cyclosporin, mycophenolat stb.).

Az észlelés időpontjában a 47 éves fehér bőrű férfi beteg arról számolt be, hogy típusos hypoglykaemiás rosszulletei vannak már 20 esztendője 2-4 órával étkezés után. Ezek a rosszulletek az utóbbi 3 évben fokozódtak olyannyira, hogy 2 alkalommal glucagon adására is szorult. Az ilyenkor mért vércukorszintek 1,2-3,1 mmol/l között váltakoztak. 1 alkalommal gépkocsivezetés közben balesetet is szenvedett.

Az étkezés után 70 perccel meghatározott vércukor-, C-peptid- és insulinszint egyértelműen hypoglykaemiára utalt. Más intézetben 72 órás éhezés után vizsgálták, ekkor a pancreas ultrahangvizsgálata negatívnak bizonyult. Acarbose-kezelést is előírtak, ez azonban tüneteit nem befolyásolta. Diabetesre utaló családi előzménye nem volt, nem dohányzott, alko-

holt nem fogyasztott, vizsgálatokor tápláltsági állapota is kielégítő volt.

A laboratóriumi vizsgálatok diszkrét vesekárosodásra utaltak, egyéb jelentősebb eltérést nem találtak, de egy 72 órára tervezett éhezéssel periódus 38. órájában típusos hypoglykaemiás rosszullett lépett fel. Az ekkor végzett laboratóriumi vizsgálatok egyértelműen endogén hyperinsulinaemiára utaltak, glucagon hatására a tünetek elmúltak. Biztonság okáért sulfonilurea és repaglinid esetleges bevitelére vonatkozó szűrővizsgálat is történt negatív eredménnyel. A pancreas megismételt transzabdominalis ultrahangvizsgálata negatív volt, de az endoszkópos ultrahangvizsgálat a pancreas farki részében tumorra gyanús elváltozást mutatott ki, a finomtű-aspirációs biopszia megerősítette az insulinoma diagnózisát. A műtét minden különösebb szövődés nélkül megtörtént, és azóta a beteg teljesen panaszmentes.

A szerzők az esetismertetés után részletesen kitérnek azokra a diagnosztikus nehézségekre, amelyek egyidejű veseelégtelenség során fennállhatnak a hypoglykaemiás tünetek magyarázatában. A veséknek normálisan kb. 50%-ban van szerepük a perifériás inzulin kiválasztásában. Ha a veseműködés elégtelen, akkor ez a mechanizmus romlik, és hypoglykaemiás tünetek jelentkezhetnek anélkül, hogy endogén hyperinsulinaemiára kellene gondolni. Az elkülönítő diagnosztikában többek között a szerzők a β -sejt polipeptidek viselkedésén kívül használhatónak tartják a β -hidroxibutirátt meghatározását, amelyik endogén hyperinsulinaemia esetén nem több, mint 2,7 mmol/l, nem inzulin által mediált hypoglykaemia esetében viszont ennél lényegesen magasabb. A veseelégtelenséggel szövődött insulinoma esetük a másodikk a világtudományban.

Iványi János dr.

A tüdőhypoplasia praenatalis kórisméje. Roberts, A. (Department of Obstetrics and Gynaecology, Auckland University, Claude Road, Epsom, Auckland, Új-Zéland): Prenat. Diagn., 2001, 21. 304-307.

A normális tüdőfejlődéshez szükséges a magzat légzőmozgása. Hypoplasias tüdő esetén a magzatok többségében a tüdő erezettsége gyengén fejlett, és a világrajövetel után pulmonalis hypertensio fejlődik ki. A véráramlási sebesség vizsgálata során a tüdőartériák proximális szakaszának tükyszerű a systoles komponense. Az ala-

csony véráramlási volumen miatt a diastolés komponens jellegzetességeit nehéz kimutatni. A systoles sebesség csúcsa a terhességgel növekszik.

Tüdőhypoplasia esetén mindkét tüdőartéria systolés és diastolés véráramlási sebessége csökken, és a perifériás tüdőerekben nagy ellenállásra utaló indexek vannak. Hasonló rezisztenciára utaló kép társul veleszületett rekeszsérv, elhúzódó korai burrokrepedés és retardált magzatok esetén.

Jakobovits Antal dr.

Genetika

Genetikai tesztelés. Burke, W. (Dept. of Medical History and Ethics, University of Washington, [Wylie Burke, M. D. Ph. D.], Box 357120, 1959 NE Pacific, R. A204, Seattle, WA 98195. USA, e-mail: wburke@u.washington.edu.): N. Engl. J. Med., 2002, 347, 1867-1875.

[A folyóirat Genomikai Medicina (szerkeszti Guttmacher, A. E. és Collins, F. S.) rovatában megjelent összefoglaló tanulmány.]

A genetikai vizsgálatok drámai hatással klinikai haszonnal járhatnak. Pl. ha egy gyermekről tudják, hogy a 2-es típusú többszörös endokrin neoplasia (MEN-2) génjét hordozza, profilaktikus thyreoidectomiával megmenthető a medularis pajzsmirigyráktól. Vagy egy örökletes haemochromatosisban szenvedőt is megóvhatunk a májcirrhosistól korai phlebotomiás kezeléssel. Géntesztel igazolható egy nő Duchenne-típusú muscularis disztrófiára heterozigóta volta, s megelőzhető, hogy beteg gyermeket szüljön.

Genetikai tesztelésen a szerző „a humán DNS, RNS, kromoszómák, fehérjék és bizonyos metabolitok analízisét” érti, „az örökletes betegségekhez kapcsolódó genotípusok, mutációk, fenotípusok vagy karyotyousok detektálását klinikai célokra”. Ez a meghatározás az alkalmazott módszerek igen széles skálájára érvényes. A genetikai tesztes elvégzettése céljának rendkívül tág spektruma lehet: diagnosztika (bármely korosztályban), jövőbeni egészségi kockázatok feltárása, gyógyszerekre adott válaszok előrejelzése, eljövendő gyermekek kockázati tényezőinek felmérése stb. Mindezekről részletes áttekintést két táblázatban ad, és több helyen is hivatkozik a világhálón elérhető információkra. Ez utóbbiak közül –

személyes tapasztalatok alapján is – a referáló fontosnak tartja kiemelni a <http://www.geneclinics.org> és a <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim> helyeket. (Az utóbbi az ismert McKusick katalógus elektronikus továbbélése: Online Mendelian Inheritance in Man.) Ám a további kettő is igen hasznos információkkal szolgál: <http://www.cdc.gov/genomics/hugenet/reviews.htm> és http://www.cancer.gov/cancer_information/pdq.

Felhívja a szerző a figyelmet az allélikus heterogenitás rendkívül magas fokának lehetőségére: bizonyos esetekben több száz különböző allél is állhat egy-egy – jól ismert genetikai kórkép hátterében. Példaképpen a cystás fibrosist említi, valamint a *BRCA1* és *BRCA2* géneket. [Ref.: Nem biztos, hogy az utóbbiak esetében tényleg igaza van, mert a szinte számtalan variáns nem mindegyikéről bizonyosodott be eddig, hogy valóban kockázati tényezőt jelent.] Más örökletes kórképek esetén az adott mutációnak csak egy formája ismert az egész Földön (pl. sarlósejtes vérszegénység).

Sorra veszi az előnyöket, hátrányokat, bizonytalansági tényezőket, a tesztes elvégzésének indokoltságát vagy ennek hiányát az érintett egyén kezelése, a betegség kifejlődésének prevenciója, a családi kockázat megítélése, ill. populációs szűrővizsgálatok szempontjából. Az említett MEN-2 esetén a *RET* mutációjának igazolása indokolja az első fokú rokonok tesztelését, mert az érintettek számára felajánlható a profilaktikus thyreoidectomia. A sor még hosszan folytatható. Más esetekben a családi kockázat igazolása viszont nem eredményezhet célzott beavatkozást. A legnagyobb jelentőségű értelemszerűen a gyakori variánsok rizikót fokozó, vagy éppen ellenkezőleg, kockázatot csökkentő hatása.

Rámutat a penetrancia jelentőségére is. Pl. a *HFE* gén két mutációja jelent kockázati tényezőt: a *C282Y* és a *H63D*. Ezek közül az előbbi esik nagyobb súllyal a latba, és a klinikailag nyilvánvaló haemochromatosis esetek többségében a *C282Y/C282Y* homozigóta genotípus áll a háttérben. Ugyanakkor szűrési eredmények igazolták, hogy az említett homozigóták igen jelentős hányadában nem fejlődik ki haemochromatosis. Míg a *C282Y/H63D* heterozigóta és a *H63D/H63D* homozigóta genotípus is kockázati tényező, ezekben az esetekben immár 1% alatt marad a manifesztációs gyakoriság. Mindebben szerepet játszottak a vasanyagcserét befolyásoló egyéb gének és környezeti tényezők. Azaz, hangsúlyozza, az említett génikus kockázati tényezők

kimutatása nem egyenlő a diagnózissal. Következésképpen vitatható, hogy ebben a vonatkozásban hasznos-e vagy sem tünetmentes emberek csoportjában elvégzettetni a genetikai tesztet.

Az FV Leiden-mutáció kapcsán levezeti, hogy bár ez nyolcszoros kockázati tényezőt jelent a vénás thrombosisra, ám az ezzel összefüggésbe hozható thromboemboliás eseményeknek több, mint a fele más hajlamosító/provokáló tényezők egyidejű jelenléte mellett manifesztálódik, tehát a szerző nem tartja indokoltnak, klinikai szempontból megalapozottnak a Leiden-mutáció kiterjedt populációs szűrését.

Felhívja a figyelmet a genetikai tesztes elvégzése esetén a megelőző genetikai tanácsadás elengedhetetlenségére, hogy a tudatos, felvilágosult beleegezés biztosított legyen.

Schlamadinger József dr.

Intenzív betegellátás

Az életben tartás leállítás: intenzív osztályos kezelés végállapotú betegségekben. Prendergast, T. J., Puntillo, K. A. ([T. J. Prendergast] Departments of Medicine and Anaesthesiology, Dartmouth-Hitchcock Medical Center, Section of Pulmonary and Critical Care (3D), 1 Medical Center Dr, Lebanon, NH 03756, USA); JAMA, 2002, 288, 2732-2341.

A szerzők egy esetismertetés kapcsán foglalják össze az intenzív osztályos kezelés egyik legsúlyosabb dilemmáját: meddig folytassuk az életben tartó kezelést abban az esetben, ha a beteg nem haldoklik, ugyanakkor nincs esélye a teljes felépülésre sem?

A történetben egy 77 éves nőbeteg szerepel, aki több napos fulladással került kórházi felvételre. A hypercapniás légzési elégtelenség hátterében a krónikus obstruktív tüdőbetegségének akut fellángolása állt. Pneumonia gyanúja miatt antibiotikumot indítottak, szteroid és bronchodilatatók mellett. A beteg állapota nem javult, ezért rövid nem invazív lélegeztetési kísérlet után intubálták és az intenzív osztályra szállították. Az elkövetkező napokban kiderült, hogy a beteg súlyos tüdőfibrosisban szenved, nagymértékben limitált mobilitással. Gyermekének korábban azt is elmondta, hogy nem kíván hosszú ideig szenvedni betegségével. A család – a kezelőorvosokkal egyetértésben – a lélegeztetés leállítását mellett döntött,

azonban szerették volna ezt a beteggel is megbeszélni. A szedáció csökkentését követően a beteg képes volt kommunikálni a családdal, bár a döntéshozatalban nem vett részt. Az extubálást követően morfin adásával enyhítették a beteg légszomját, aki fokozatosan somnolenssé vált, és az extubálás utáni napon családja körében békésen elhunyt.

A cikk további része a döntéshozatal nehézségeit elemzi: mivel az intenzív osztályon fekvő betegek képtelenek az önálló döntésre, a feladat a családra, illetve a kezelőorvosokra hárul. Ilyen súlyos döntések meghozatala érzelmi reakciót válthat ki, és későbbi konfliktus forrása is lehet. Éppen ezért a szerzők hangsúlyozzák a döntéshozatalban a teljes egyetértés fontosságát. Ezt csak úgy lehet elérni, ha a kezelőszemélyzet őszintén és teljes részletességgel beszéli meg a családdal a beteg egészségi állapotát.

Az intenzív osztályos kezelés elsődleges célja nem változott: megmenteni azon betegeket, akik a kezelés nélkül meghalnának. Négy évtized tapasztalata ezt annyiban módosította, hogy a csak életben tartott, de felépülésre esélytelen betegek intenzív osztályos kezelése csak nagyon ritkán indokolt. Az ilyen esetekben kívánatos döntéshozatal a 21. század intenzív osztályos egyik fő feladatává vált.

Csomós Ákos dr.

Az orvosi személyzet összetétele és az intenzív osztályon kezelt betegek gyógyulási esélyei. Pronovost, P. J., Angus, D. C., Dormand, T és mtsai ([Derek C. Angus] 604 Scife Hall, Crisma Laboratory, Department of Critical Care Medicine, University of Pittsburgh, 200 Lothrop St, Pittsburg, PA 15213, USA, e-mail: angusdc@ccm.upmc.edu); JAMA, 2002, 288, 2151-2162.

Az USA összes nemzeti termékének 1%-át fordítják az intenzív osztályok betegeinek ellátására. A források jelentős hányadának erre a célra való fordítása ellenére szervezeti szinten nagy különbségeket mutatnak az intenzív osztályok, továbbá a tanulmányok szerint a különböző szervezési minták kihatással vannak az osztályok beteganyagának gyógyulási rátájára.

Ha intenzív osztályos orvosok dolgoznak az osztályon, az jelentősen javítja a gyógyulási eredményt.

Az alap elképzelés, amely ezt a tényt alátámasztja, a következő: ha azonnal jelen van olyan orvos, aki a súlyos betegek ellátását és a problémák felismerését illetően megfelelő

szakképzettséggel rendelkezik a betegek állapotának további romlása, illetve a halálesetek egy része elkerülhető.

Ha az intenzív osztályon szakorvosok dolgoznak, ez egyúttal költségcsökkenéshez is vezethet, mivel nagyobb lesz a valószínűsége, hogy az indokolatlan betegfelvételek elkerülhetőek lesznek, továbbá bizonyos komplikációk is, amelyek a betegek hosszabb idejű kórházi ellátását eredményezik. Nem mellékes szempont, hogy a szakorvos könnyebben felismeri az intenzív osztályról való elbocsátás azonnali lehetőségét is.

Az intenzív osztályok szervezeti ellátottsága típusosan szervezési probléma, bár jelentős klinikai és gazdasági vetülete van, nem igazán jellemző, hogy az osztályok szervezeti működését eseti ellenőrzésnek vetnék alá.

Példaképpen ismert azon elfogadott nézet is, hogy a gyógyulási arány jobb az olyan sebészeti beavatkozásokat követően, amelyeket tapasztalattal rendelkező sebész, ill. kórház hajt végre, bár ez csupán megfigyeléseken alapul. Valószínűleg gyakorlati okai vannak általában annak, hogy az ehhez hasonló szervezeti mintákat nem vetik alá randomizált ellenőrzésnek.

Mivel az egészségügyi ellátás szervezeten belül a finanszírozásban és a kivitelezésben is szemléletbeli változások állnak elő, egyre fontosabb lesz a szervezeti minták megítélése és vizsgálata.

Például ilyen elemzés lehet az intenzív osztályok orvos- és nővérrelátottságának hatásvizsgálata a beteganyag gyógyulási mutatóinak tükrében.

Az egészségügyi politika célkitűzéseinek elérése érdekében egységesíteni kell a túlnyomórészt megfigyeléseken alapuló érveket, bizonyítékokat.

Ennek az elképzelésnek megfelelően a jelen felmérés célkitűzése az intenzív osztályok orvosi ellátottságának az osztályok, ill. a kórházak intenzív osztályain történő halálozás arányára, ill. a kórházban eltöltött időre gyakorolt hatásának vizsgálata.

A felméréshez alkalmazott eljárás során a MEDLINE-ban kutatva 1965. 01. 01. és 2000. 09. 30. között az alábbi kulcsszavakkal kerestek adatokat: intenzív osztály, kórházi tartózkodás, személyzeti ellátottság, kórházszervezés, kórházi benttartózkodás, orvosi ellátottság, adminisztráció és veszteségek, valamint figyelembe vették az esetismertetőket és a retrospektív tanulmányokat. Az értékeléshez csak angol nyelvű közleményeket vettek figyelembe, és a nem angol nyelvű citációkat is követték.

Kutatásukhoz igénybe vették az Internet Grateful Med és a Cochrane Library-t, valamint 1994. 01. 01-től 2001. 12. 31-ig terjedően az absztraktokat, proceedingeket, az intenzív terápiával foglalkozó nemzeti kongresszusok anyagait.

Az irodalomkutatás során 3544 citációt találtak, melyek közül 660 duplikátumnak tűnt és 294 nem volt angol nyelven elérhető.

Az átvizsgált 2590 absztraktból 2556-ot utasítottak el, ill. további 8 közleményt vettek ki a tanulmányból a kritériumoknak való nem megfelelés miatt. A korábbi elvárásoknak végülis 19 közlemény és 7 megjelent absztrakt felelt meg.

A közlemények nagy része (20) Észak-Amerikából (77%), míg 3 közlemény (12%) Európából és 3 közlemény (12%) Ázsiából származott. A közlemények többsége általános, nem sebészeti betegeket ölelt fel (41%), a többi közlemény részben sebészeti beteganyagot tartalmazott (33%), továbbá 15%-ban kevert sebészeti és általános beteganyag, valamint 11%-ban gyermekgyógyászati esetek fordultak elő.

Az USA-ban az egészségügyi ellátás egyik legdrágább aspektusa az intenzív ellátás. Közel 6000 intenzív osztály működik, amelyekben naponta 55 000 beteget kezelnek, éves költségvetésük 180 milliárd dollár.

Az intenzív osztályok orvosi ellátottsága között lényeges különbség nincs. Groeger és munkatársa 1992-ben úgy találta, hogy az intenzív osztályok 10%-ában intenzív szakorvos az első betegellátó.

Úgy tűnik, hogy ahol megfelelő intenzív szakorvos működik közre, ott a betegek gyógyulási eredményei jobbak. Az USA-ban aránylag alacsony az intenzív szakorvosi ellátottság Európához vagy Ausztráliához viszonyítva. Európában 1997-ben a European Society of Intensive Care Medicine az intenzív osztályok számára egy minimális követelményrendszer ajánlott, ami nem bizonyítékokon alapult, de hangsúlyozta az intenzív szakorvosok 24 óras jelenlétét.

A tanulmányok analízise során arra a következtetésre jutottak, hogy az intenzív szakorvosok jelenléte szignifikánsan csökkenti a kórházi és az intenzív osztályos halálozást és a kórházban eltöltött időt. Megállapították továbbá, hogy az intenzív osztályok optimális szervezése szükséges a hatékony munkához. Azonban meg kell kísérelni pontosan meghatározni az intenzív osztályokról való elbocsátás kritériumait is, mivel egy korai intenzív osztályos elbocsátás ugyan javíthatja az intenzív osztály mortalitását

addig a kórházi mortalitást nem befolyásolja pozitívan.

Továbbá meg kell határozni egy magasan szervezett intenzív osztály szemlézeti ellátottságának jellemzőit, amely képes javítani a betegek gyógyulásának eredményességét és a gazdasági hatékonyságot.

Horváth J. Attila dr.

Munkaegészségügy

Eleget alszik doktor úr? Schmidt, K. Fortschr. Med., 2002, 144, 48.

Évről évre rosszabbul megy a biztosítóval szerződött orvosoknak. A politika a multik hóna alá nyúl, míg egyes rétegeket nem támogat, pedig a lakosság számára az ő tevékenységük valójában kiemelkedő jelentőségű.

Egy országos méretű, felmérés kimutatta, miszerint felette sok a kiégett orvos, aki sokat dolgozik, keveset pihen (alszik). Míg a dolgozók zöme heti 40 órát sem dolgozik, sok gyárban csak heti 35 órát, az orvos 5 munkanapon napi 11 órán át látja el betegeit. De jó lenne, ha a napi 8 órás munkaidőben lennének csak elfoglaltak. Nem is beszélve a pontrendszer hátrányáról, arról, hogy a jövedelem nem emelkedik, ha sokat dolgozik. Az orvosok fele a munkanap végére teljesen kimerült, nem tud eleget pihenni, aludni, ezért minden negyedik orvos a legszívesebben otthagyna csapat-papot.

Az orvosok magánéletet nem is nagyon élnek, különösen a régi NDK területén. Nem csoda, ha nincs elég idejük az orvosoknak arra, hogy a betegekkel eleget foglalkozzanak, ugyanakkor a betegeknek fokozott igényük van arra, hogy az orvos meghallgassa őket.

[Ref.: Talán jó lenne, ha az Orvosi Kamara az ilyen jelzéseket is részletesen referálná a saját újságában és figyelembe vennék a biztosítóval való tárgyaláskor.]

Aszódi Imre dr.

Kiégett nőgyógyászok. Erst, E. Fortschr. Med. 2002, 144, 25.

A „burn-out” kifejezés érzelmi kimerülést jelent, ami többek között az interperszonális kapcsolatok összeomlásában, a csökkentéértékűség érzésében stb. nyilvánul meg.

Az USA-ban 131 nőgyógyászati tanszékvezetőt interjúvoltak meg, és úgy találták, hogy általában heti 77

órát dolgoztak, s ezen idő 45%-át adminisztrációval töltötték *[Ref.: Mit tartunk olyan adminisztrációnak, amit más is elvégezhet?]*. A nőgyógyász tanszékvezetők fele kiegészítő tüneteket mutatott, és főleg a fiatalabbak.

Idéz egy aranymondást is: orvosi karrier eléréséhez napi 12 órát kell éveken át dolgozni, hogy majd utána napi 15 órát lehessen dolgozni. Feltűnő az a tény, hogy sok az adminisztratív teendő, amit talán el sem kellene végezni, ezért azt ajánlja, amit hazánkban már régóta nem kevesen tesznek: a leveleket össze kell gyűjteni, és időnként megválaszolatlanul kidobni. *[Ref.: Ez nem a referens ajánlata, hanem a szerzőé.]*

Aszódi Imre dr.

Mentsétek meg az orvosi hivatást. Boesken, W. H. és mtsai (Saarländisch-Pfälzische Internistengesellschaft, Németország): Fortschr. Med. 2002, 144, 18.

A Társaság alig egyoldalas állásfoglalását 6 szerző – fele professzor – állította össze, és ebbe belefér még egy karikatúra is, melyen egy, a műtőből még beöltözött kilépő egyén azt mondja a hozzá fordulóknak, hogy teljesen túlterheltek vagyunk. Magam ma három bypass műtétet végeztem, és én csak a portás vagyok.

A bevezetésben idézett adoma szerint napjainkban sokan vannak az orvostanhallgatók, de nem lesznek orvosok (talán érdemes idezni az eredeti szöveget: Medizin studieren, ohne Arzt zu werden).

Társaság ezért kongatja meg a vészharangot, és megoldásra is tesz javaslatot. Ugyanis a kórházban dolgozó orvosok helyzete nap mint nap nehezebb, az utóbbi években megnőtt a munkaterhelésük. Ennek pedig főleg az az oka, hogy:

- mind több a beteg és rövidül az ápolási idő;
- megszorodott az ügykezelési, a dokumentációs és a kódolási munka;
- megterhelő a sok nem orvosi tevékenység.

Ezek miatt:

- sok a nem megfizetett túlóra;
- a továbbképzés minősége csökken;

- kevesen jelentkeznek olyan orvosi szakágra – belgyógyászat, sebészet – ahol várhatóan sokat kell dolgozni;

- a klinikák iránti érdeklődés csökken.

Ehhez jön még, hogy csökken az orvosi hivatást vállalók száma, a beiratkozottak egy része pályát módosít,

és akik végeznek, gyakran helyezkednek el nem betegellátó állásokba (biztosító, tanácsadó, gyógyszerpropaganda). Súlyosbítja a helyzetet az is, hogy a pályakezdeők fizetése csökken. A rossz munkakörülmények pedig az orvosok minden rétegét – pályakezdeőtől az osztályvezetőig – érintik.

Mіндеzen káros jelenségek elhárítása érdekében azt javasolják, hogy:

- a nem közvetlenül orvosi teendőt végezze egy erre képzett személyzet;

- meg kell emelni a béreket;

- betegágy melletti titkárnőket kell kiképezni és alkalmazni, hogy ők adminisztráljanak az orvosok és ápolónők helyett;

- béremelés és minden túlmunka megfizetése;

- az egyes osztályok közötti kommunikációt gördülékenyebbé és kevésbé időrablónak kell tenni;

- a költségvetést gyökeresen meg kell reformálni, hogy a reális igényeket ki lehessen elégíteni, nem kell a régi formákhoz mindig alkalmazkodni.

Mindez nemcsak az orvosok érdeket szolgálná, hanem a betegeket is!

[Ref.: Amikor ma Európába tartva le-másoljuk az ottani orvosi ellátási módokat, talán jó lenne, ha a nyugati problémákat is meglátnánk és a cikkben jelzet és még sok más nehézséget igyekeznénk elkerülni. Igaz, hogy mindez pénzbe kerül, de nem adnak semmit sem ingyen. De jó lenne, ha egy titkárnő – vagy nevezzük bárminek – szaladna az orvos után és írna helyette papírra, számítógépbe de úgy, hogy a zárójelentés pár hét múlva is olvasható lenne.]

Aszódi Imre dr.

Pszichiátria

A lélek kihát a testi betegségek lefolyására. Supprian, T. (Univ. Nervenlinik 66421 Homburg/Saar, Németország/Fortschr. Med. 2002, 144, 35.

Sokan rámutattak már arra, hogy a belgyógyászati osztályokon ápolott betegek gyakran – néha akár minden második is – pszichés zavarban is szenvednek, ami azonban nem minden esetben rontja a belgyógyászati alapbetegség lefolyását, bár akár öngyilkosságot is elkövethetnek; olykor a pszichés zavart csak későn ismerik fel, nem adekvát gyógyszerelést alkalmaznak.

E tünetegyüttest különböző nevekkel nevezik, így gyakori az organikus

pszichoszindróma diagnózis. A pszichés zavar lehet reverzibilis (delirium) vagy irreverzibilis (dementia).

Delirium léphet fel nem alkoholista egyénben is, ha bizonyos gyógyszereket szedett be a beteg, vagy a szokásos gyógyszereket kihagyta.

A szerző rámutat a leggyakoribb tünetekre-panaszokra, valamint arra, hogy a hozzátartozóktól is értékes információkhoz lehet jutni. A belgyógyászaton fekvő betegnek tanácsos megmondani, hogy miért szükséges a pszichiátriai konzílium, ezt a demens beteg is sokszor valahogy megérti és a szuicid gondolatot is elmondja.

[Ref.: Lehet, hogy nem kizárólag a belosztályokra érvényes a pszichiátriai konzílium gyakori szükségessége.] Ha nem megfelelő a pszichiátriai gyógyítás, az alapbetegség sem gyógyul, elhúzódik az ápolási idő, tehát feleslegesen drága lesz az ellátás.

Aszódi Imre dr.

Veszélyeztetettek a tetováltak.

Ernst, E. Fortschr Med. 2002, 144, 18.

Mind több fiatalok tetováltatja, és piercingelteti magát világszerte és ez már több, mint divat. Honoluluban mintegy 500 „ékszerezett” fiatal vizsgáltak meg, és azt találták, hogy körükben gyakoribb a rizikós magatartás, mint a sima bőrűeknél. Így rendszeretlenül étkeznek, használnak drogokat, védekezés nélkül közösülnek, öngyilkosságot kísérelnek meg, erőszakos cselekményeket követnek el.

A szerző ezért azt ajánlja, hogy a feltűnő külső jeleket viselő vizsgálatkor gondoljanak arra, hogy a beteg valamilyen módon önmagát veszélyeztetheti, bár a megfelelő nevelés talán inkább a szülő feladata lehetne.

Aszódi Imre dr.

Ritka kórképek

Adrenocorticalis carcinoma spontán rupturája. O'Kane, H. F. és mtsai (Urol. Dept. Altnagelvin Hosp., Londonderry and Dept. of Enclocrin Surg., Royal Victoria Hosp., Belfast, Észak-Írország); Urol., 2002, 168, 2530.

Az elsődleges adrenocorticalis carcinoma rendkívül ritka tumor, évi előfordulása 1–2 eset/millió lakos. A daganat leginkább az első és a negyedik évtizedben fordul elő kifejezetten,

a felnőttkori prognózis rosszabb. Általában kétféle formában jelentkezik klinikai vonatkozásait illetően. Így típusos endokrin tünetekkel (Cushing-szindróma), illetve nem specifikus tünetekkel, melyekre az étvágytalanság, a hasi fájdalom és a súlyvesztés jellemző.

Spontán rupturája is igen ritka, ha ilyen előfordul, az inkább az adrenalis adenomákra, myelolipomára és phaeochromocytomára jellemző. Eddig az irodalomban egyetlen olyan közlést találtak, amelyben túbiopszia után következett be elsődleges adrenalis adenocarcinoma spontán rupturája (Kardar A. H.: J. Urol., 2001, 166, 984.).

A szerzők betege egy 52 éves férfi volt, akit heveny hasi fájdalmak és shock tünetei miatt vettek fel. A hasi CT-vizsgálat bal oldalon nagy retroperitonealis masszát mutatott. Kontrasztos CT-vizsgálat kevert denzitású képet mutatott a bal mellékveséből kiinduló masszán belüli vérzéssel. A diagnózis rupturált adrenalis carcinoma volt.

Thoracoabdominalis feltárással meg is találták a tumort és a retroperitoneumban a kiterjedt haematomát. A műtéttel a tumoron kívül eltávolították a lépét is. A májban észlelt apró csomócskákból készült fagyasztott metszettel metasztázáló adrenalis carcinomát találtak. A posztoperatív lefolyás eseménytelen volt, a beteg mitotan kemoterápiában részesült.

Iványi János dr.

Sportorvostan

Kreatin táplálékkiegészítés és az izom anyagcseréje fizikai edzéskor. Mesa, J. L. M. és mtsai (School of Medicine, Univ. of Granada, E-18071, Spanyolország, e-mail: mcgarzon@ugr.es); Sports Med. 2002, 32, 903.

A 41 oldalas, 377 irodalmat idéző, a biokémiai-életlen alapokat is részletesen tárgyaló összefoglaló közlemény gyakorlati üzenetét ismerteti a referens.

A görög kreas (hús) szót idéző, 1835-ben felfedezett anyag adásával már száz éve is próbálkoztak. A kreatin-foszfát (CK) 1934-ben vált ismertté. A sportolók széles körben használják a kreatint táplálékkiegészítőként, de neuromuscularis és cardialis betegségekben is alkalmazni kezdik. A szervezet kreatintartalmának 95%-a az izomban lelhető fel, 110–160 mmol/kg száraz izom kon-

centrációban, ennek 60%-a kreatin-foszfát. A II. típusú (gyors) rostokban nagyobb a kreatinkoncentráció. A korral némi csökkenést mértek, de lehet, hogy ez a kisebb fizikai aktivitás következménye. Nincs biztos adat arra, hogy az edzettek izmában nagyobb töménységben lenne jelen. A sprint jellegű erőfeszítések során a CK hidrolízise biztosítja az ATP (vitális fontos) szinten maradását. Egy 6 mp-es maximális sprint erőfeszítés mintegy 2,5-szer haladja meg a maximális aerob kapacitást, az összes energia mintegy felét a CK adja, míg egy félperces erőfeszítés – amely az aerob kapacitás kétszeresének energiáját igényli – energiafedezetének negyede származik a CK-ből, hiszen ekkorra már felfut a glikolízis és felfutóban az aerob energianyerés is. Ilyen erőfeszítéskor az ATP-turnover 10–15 mmol/kg másodpercenként, és a fenti CK-raktár elfogy. A CK-re szintézis aerob folyamat, az I. típusú (lassú, aerob) rostokban 60 másodperc alatt akár a kiindulási szint fölé nőhet a koncentráció. A reszintézis sebessége tíz év időseddéssel mintegy 8%-nyit lassul. A mitokondriális kreatinkináz tűnik fontosabbnak a sejten belüli CK-transzport szempontjából, a sarcoplasmaticus kreatinkináz több izozimje az M-zónához kötött.

Öt gramm kreatin oldatban elfogyasztva egy óra múlva 6–800 mikromol/l koncentráció ér el a vérben, 20 gramm 150 perc múlva akár ötvenszer ekkorát, 5–7 óra múlva közelítve a kiindulási értékhez. A 400 mikromol/l feletti koncentráció az optimális az izom kreatinfevéletének fokozása szempontjából. Napi 20 gramm kétnapos adása a beadott kreatin mintegy harmadának a beépülésével jár, amely arány a további napokon csökken, a többi kiürül a vizelettel. A néhány napos kreatinadás az izom kreatintartalmát 15–20%-kal, mintegy 20 mmol/kg-mal növeli – nagy egyéni különbségekkel –, majd az abbahagyást követően hetek alatt csökken a kiindulási értékre. Szénhidrátartalmú folyadékkal együtt mintegy 25%-kal növelhető a kreatin izomba épülése, mert a kiváltott inzulinhatás segíti ezt. A legnagyobb kreatinnövekedés a kreatinhiányos, kimerült izomban észlelhető, így az edzés után egy órával elfogyasztott kreatinból többet tart vissza a szervezet, illetve a használt izom, de ez a nagyon intenzív terhelést követően nincs így.

A kreatinfevélet fokozza az inzulinserű növekedési faktor, a pajzsmirigyhormon T3, az amylin, az izoprenalin és a clenbuterol (ezek doppinglistán vannak). Az alfa₁-receptor-ago-

nista metoxamin, a béta-receptor-antagonisták, az ouabain, a cyclosporin, a kreatinanalógok csökkentik az izom kreatinfevéletét. A koffein az izom relaxációs idejét csökkenti, így kedvezőtlenül hat. Az izomsejtek kreatinfevétele a Michaelis–Menten-kinetikát követi, így optimálisan 400 mikromol/l vérkoncentrációt érdemes tartani a fokozás érdekében. Ezt az első két napon 4×5 gramm kreatin (oldatban) és utána fél liternyi, 90–100 gramm egyszerű cukrot tartalmazó oldattal lehet elérni, majd a további 4–6 napon egyszeri 5 gramm javasolható. A cukorral együtt (47 g egyszerű szénhidrát oldatban) 50 gramm protein javasolt a kreatint követően. Ily módon ergogén hatást fejt ki az izomra, amely elsősorban az explozív – sprint jellegű – teljesítmény javulásban mutatkozik meg, de a 60 éven feletti izometrikus vagy izokinétiás ereje is nőhet 10–15%-kal. A 3 hónapos szedés és edzés az izomrostok 11–36 százalékos megvastagodásával járt, míg a kreatin nem szedő erőedzők izma csak 6–15%-nyit vastagodott. Valószínű, hogy indirekt anabolikus hatás, myoblaststimuláló effektus, az izom satellitesejt osztódásának elősegítése, a fehérjebontás csökkentése is követezik a kreatinkiegészítésből.

Elsősorban a nagy intenzitású, 30–140 másodperces teljesítményjavulását tapasztalták, de az intermittáló nagy intenzitású feladatok végrehajtásában is ergogén, valamint ammóniacsökkentő hatás feltételezhető a kreatinkiegészítéstől. Az aerob sportágakban a testsúly növekedése hátrányos lehet, de ahol ez nem olyan nagy gond – pl. a kerékpározás – az intermittáló nagy intenzitású szakaszok túrése javulhat, elsősorban a sok lassú rostú izommal rendelkező személyekben.

A mellékhatások közül sportolók-nál a testsúly általában 1–2%-kos növekedésével kell számolni, ez azonban zsírmentes testtömeg, azaz izom. Az intracelluláris víztartalom nő meg elsősorban. Anekdotális adatok izomgörcsök jelentkezéséről szólnak, de ilyen, vagy a fokozott hőérzékenységet, izomsérülékenységet felvető megfigyelés, kísérletes adat nincs. Gyomor-bél panaszok napi 30–40 gramm sokhónapos szedésénél léptek fel. Vesekárosodásra nincs adat, de ha valakinek volt veseproblémája, a szoros kontroll elengedhetetlen. A máj károsodását nem észlelték. Felvetették, hogy a kreatinbevitelnek rákkeltő hatása lenne amino-imidazol-azaaren mutagének keletkezése folytán, mások viszont rákellenes hatásúnak találták. A kre-

atinszintézis veleszületett elégtelenségében szenvedő csecsemőket-kisgyermeket a fent ajánlott adagnál nagyobb dózissal kezelve éveken át, csak kedvező hatást észleltek. A gyártásnál sarcosint és cyanamidot használnak, ennek nyomai előfordulhatnak a termékben – nem lehetetlen, hogy az anekdotális mellékhatások ezektől származhattak.

A kreatin nem doppingszernek minősülő, mellékhatásmentesen hónapokon-éveken át szedhető táplálékkiegészítő szer, amellyel 10–20%-os izomteljesítmény-fokozás érhető el, elsősorban a robbanékony feladatok megoldásában.

[Ref.: Úgy vélem, az izomzat vesztesével járó betegségek esetén a rehabilitációt segíthetné ez az ártalmatlan és nem is túl költséges szer. Érdemes az edzőktől is tanulni.]

Apor Péter dr.

A lokomotor index: új ötlet a járás zavarának jellemzésére. Fusi, S. és mtsai (University of Udine, P.le M. Kolbe 4, 33100 Udine, Olaszország e-mail: sfusi@makek.dstb.uniud.it): Int. J. Sports Med., 2002, 23, 105.

A járás nehézségének mérésére anatómiai-ortopédiai jellemzőket használnak. A járás igen bonyolult folyamatának energetikai körülményeit a megtett táv és a felhasznált energia hányadosával lehet jól jellemezni – mint minden lokomóciót.

Csípő (n = 17) és teljes térd arthroplastica (n = 16) előtt, majd 10 nap, 2, 6 és 12 hónap elteltével mérték a gyaloglás energiaigényét spiroergometriával, a betegek által választott járássebességen. Az egészséges, hasonló korú és nemű személyek értékei szolgálták összehasonlítást.

A műtét előtt mindkét betegcsoport lokomotor indexe 1.4 volt (40%-kal több oxigénre volt szükség a járáshoz), amely index a műtét után 10 nappal 1,86, illetve 1,58-ra (csípő és térd) emelkedett, majd 2, 6, és 12 hónap után 1,29, 1,30 és 1,30 lett a térdplasztikázottakon, míg 1,61, 1,56 és 1,50 a csípőoperáltakon. A választott sebesség nőtt, a hagyományos klinikai pontrendszer (Harris illetve B. O. A) eredménye együtt mozgott a lokomotor indexszel.

A járás energiaigényének mérése igen jó kvantitatív mérőszám a lokomotor zavarok megítélésére, valamint a műtét és a rehabilitáció eredményességének jellemzésére – tehetjük hozzá.

Apor Péter dr.

Rekreációs búvárok tüdőfunkciói: keresztmetszeti vizsgálat. Lemaitre, F. és mtsai (Hopital Gabriel-Montpied, 30 place Henri-Dunant, 63000 Clermont-Ferrand Cedex, Franciaország, e-mail: mbedu@chuc-clermontferrand.fr): Int. J. Sports Med. 2002, 23, 273.

A búvárkodás hyperbaricus hyperoxiát, a légzőkészülék ellenállása és a nagyobb gázsűrűség miatt fokozott légzőizom-terhelést jelent, a felszállás gáz-microemboliák lehetőségét hordja magában. A professzionális búvárokon – Franciaországban mintegy 6000 személy – a kilégzés akadályozottsága és a csökkent diffúziós kapacitás a jellemző lelet. A rekreációs célú búvárkodást „jogosítvánnyal” legalább hatmillió ember élvezi a Földön. Vajon őket is érinti a profikat sújtó ártalom?

Átlagosan 30 körüli elemszámú 11, 16 és 29 éves csoportot (gyermek, serdülő, felnőtt) és a nem búvárkodó kontrollszemélyek expirogramját, szén-monoxid-diffúziós kapacitását és szén-dioxid-küszöbökét vizsgálták. A búvárműltat az ezzel eltöltött évek (1,6, 3, 5,8), az eddigi összes búvárkodással eltöltött óra (60, 143, 405), a merülések száma (33, 78, 279) és maximális mélysége (4, 18, 44) jellemző.

Nem volt számottevő különbség a búvárkodó és a kontrollcsoport között az expirogramban, a TLCO-ban, de az alveolaris volumenre számított diffúziós kapacitás a felnőtt búvárokban abszolút értékben 8%-kal alacsonyabb volt, mint a kontrollokban (a kívánt értékek 112 és 119%-a volt így is). A felnőtt búvárok maximális belégzési ereje nagyobb a kontrollokénál (92, illetve 74 vízum az FRC-nél és 108, illetve 88 a teljes kilégzett állapotban). A felnőtt búvárok légzésszáma alacsonyabb (13 a 17-tel szemben) és a végkilégzési levegőben mért magasabb szén-dioxid-szint indítja el a légzésfokozódást (52 Hgmm szemben a 49-cel).

A rekreációs céllal búvárkodó 30 év körüli személyek csupán a nagyobb belégző erőben és a magasabb szén-dioxid-küszöbben térnek el a nem búvároktól.

Apor Péter dr.

Terhelés által okozott légzésfunkció-változások távfutókban hidegben és a nyírpollen szezonban. Helenius, I. és mtsai (Helsinki Univ. Central Hosp., Archippanpolku 8b A, 00420, Helsinki, Finnország e-mail: ilkka.helenius@helsinki.fi): Int Sports Med., 2002, 23, 252.

A hideg levegő beszívása asthmásokban hörgőspasmust vált ki, az akaratlagos eucapniás hiperventiláció, ha meghaladja a terhelés alatt elérhető mértéket, egészségekben is okozhat FEV₁-csökkenést. Az asthma felderítésére a normális edzésterhelést tartják a legjobb provokációs tesztnek. A légzésfunkciók viselkedését egészséges, nem asthmás, edzett személyekben még nem vizsgálták természetes edzéstörvények között.

Tizenkét válogatott finn távfutó vett részt a télen, mínusz 6,8 fokban és a nyírfapollenszezon csúcsa utáni hetekben egy-egy 2000 méteres tesztfutáson, amely előtt nem melegítettek be, s amelynek során a maximális pulzusszámuk 85%-át tartották fent. A sportolók légzésfunkciós értékei az elvártaknak feleltek meg, a PEF annak a 113%-a volt. A metacholinbelégzés nem váltott ki hörgőszűkületet, a bőrpróbák nem utaltak allergiára.

A futásokat követően a 4., a 10. és a 20. percben történt spirometriás mérés, amely mind a hidegben, mind a pollenszezonban történt tesztfutást követő 10. és 20. percben 2,6–2,7%-os FEV₁-emelkedést, ugyanakkor 5,9–6,0%-os kilégzési csúcsáramlás csökkenést mutatott. Sem a hideg, sem a pollenszezon nem vált ki a jól edzett, nem asthmás futóknál FEV₁-csökkenést. A PEF csökkenése a légzőizom fáradására utalhat.

A FEV₁ és a PEF divergáló viselkedését még nem írták le.

A legnagyobb negatív változás a 12 futón 3%-os FEV₁-csökkenés és 15%-os PEF-csökkenés volt. Ezek kétszeres szóródását figyelembe véve, a szerzők szerint a 6%-os FEV₁-csökkenést vagy a 17%-os PEF-csökkenést meghaladó változást kell körjelzőnek tekinteni.

Apor Péter dr.

Szív és érsebészet

Az interventricularis septum nem sebészi redukciója hypertrophiás cardiomyopathiában. Shamin, W., Yousuffudin, M., Wang, D. és mtsai (National Heart and Lung Institute, London és több intézet internacionális közleménye) ([Dr Yon-

Stádium	Beavatkozás előtt	Beavatkozás után 6 héttel	Beavatkozás után 2 évvel
I.	1	50	57
II.	16	9	3
III.	39	3	0
IV.	7	0	0
Összesen	63	62	60

sufuddin] Cleveland Clinic Foundation, Kaufman Center for Heart Failure and Transplantation, Dept. of Cardiovascular Medicine, F-25, 9500 Euclid Ave., Cleveland, OH 44 195, USA): N. Engl. J. Med., 2002, 347, 1326.

A bal kamra kiáramlási szakaszának hypertrophiás cardiomyopathiája, röviden beszűkülése, 40 éve ismert az irodalomban. Kezelésben szóba jön béta-receptor-blokkolók és kalcium-antagonisták alkalmazása, ún. kétüregű ritmusszabályozás (dual-chamber pacing), sebészi izomkimetszés. Az elmúlt évtizedben Knight vezette be a katéteres septumredukció módszerét. A bal leszálló coronaria (LAD) septalis ágába 100%-os etanolt juttattak. A közlemény a multinacionális hosszú távú eredményeket vizsgálja. EKG, funkcionális kapacitás (alap- és stressz által indukált helyzetben) rögzítésével mérték a kiáramlási gradiens változását. 1994 júniusa és 1997 májusa között 72 beteg érkezett gyógyszerrezisztens, feltételezhetően cardiomyopathiás panaszokkal intézetükbe. A kiáramlási gradiens nagyobb volt, mint 30 Hgmm nyugalomban. Stressz által indukált (dobutamin stressz echo) állapotban ez a szám meghaladta a 60 Hgmm-t. Egyéb szívbetegséget (pl. coronaria-, billentyűbetegség stb.) kizárták a tanulmányból. A katéterezett csoportban a kontrollt 6 héttel és 2 évvel később végezték. A kontroll eljárást standardizálták, amelynek leírása részleteiben olvasható a közleményben. 2, ill. 2,5 mm átmérőjű katétert vezettek az első speciális perforáns ágba. A ballont felfújva figyelték a hemodinamikai hatást. Felfújást mellett lassú befecskendezéssel 2–5 ml abszolút alkoholt juttattak a septum területére. Diacethylmorphin fájdalomcsillapítással 5 percig tartották felfújva a ballont. A kontrollangiográfia igazolja a kívánt septalis ág elzárását. Sikertelenség esetén több

septalis ág is elzárható. Korrekt statisztikai analízis alapján mérték fel a metódus használhatóságát.

Nyolc beteget kizártak a 72-ből. A 64 beteg életkora 48,5 ± 17,2 év volt. Közöttük 45 férfi és 19 nő található. Halálos szövődményük nem volt. A követési idő 3,0 ± 1,5 év. A klinikai stádium beosztás (NYHA) szerint jelentős javulás volt észlelhető (p < 0,001).

Az utánvizsgálható betegeknek a kiáramlási gradiens 64 ± 36-ról 16 ± 15-re csökkent (p < 0,001) nyugalomban, és dobutamin stresszben 132 ± 34-ról 45 ± 19 Hgmm-re esett (p < 0,001). A beavatkozás rovására írható komplikációk: komplett blokk 31 betegnél (48%), növekvő QRS és növekvő QT-távolság 27 betegnél, 17 páciensnél (27%) pacemakerbeültetés, 32 ± 8-ról 17 + 7 mV R-tengelycsökkenés. Nyolc diagramon mutatják be szerzők az echokardiográfias utánvizsgálat eredményeit: a bal kamra végdiastolés és végdiastolés átmérőjéről, a septum vastagságáról, a bal kamra tömegéről, a bal kamra ejekciós frakciójáról, a kiáramlási pályára gradienséről. További 4 diagram az EKG-változások mikéntjét mutatja be (QRS, QT-, idő, R-tengely).

A megbeszélésben 36 irodalmi citátum alapján összevetik az értékelhető eredményeket. Véleményük szerint eredményeik azonosak a septalis myotomia műtétével. Figyelemre méltónak tartják, hogy a beavatkozás után a betegek felénél blokk alakul ki. A módszert elfogadhatónak tartják a bal kamra „remodellingjére”. Eredményeik jobbakként, mint a kétüregű pacelésé (25%) és a szívsebészettel azonosak.

[Ref.: Növekvő számú fiatal betegről szól a közlemény. Nagyon fontos minden módszer alkalmazása. A felsorolt lehetőségek közül – persze azok kihasználása után – szóba jön, végleges megoldásként a szívtranszplantáció is.]

Nemes Attila dr.

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

Bródy

Plavix®

clopidogrel 75 mg filmtabletta

sanofi-synthelabo



MÉG HATÉKONYABB VÉDELEM AZ ATHEROTHROMBOSIS SZÖVŐDMÉNYEI ELLEN

- új ADP – receptor antagonist, mely hatékonyan csökkenti a myocardialis infarctus, az ischaemiás stroke és a vascularis halálozás kockázatát atherosclerosisos betegekben – bármely érterület érintettsége esetén⁽¹⁾ (myocardialis infarctus, stroke vagy igazolt perifériás érbetegség)
- a CAPRIE vizsgálatban 16 ország 384 centrumának 19185 fős betegpopulációján 26%-kal több ischaemiás eseményt előzött meg, mint az acetilszalicilsav^(1,2)
- kedvező hatása a mindennapi klinikai gyakorlatban még kifejezettebb: a CAPRA vizsgálat eredményei alapján a Plavix további ischaemiás események megelőzésére képes⁽³⁾
- biztonságos és jól tolerálható⁽¹⁾

PLAVIX 75 MG FILMTABLETTA
SANOFI-SYNTHELABO

ATC kód:
B01A C04

HATÓANYAG: 75 mg clopidogrelum (97.875 mg clopidogrelum hydrogensulfuricum formájában) filmtablettánként.

Segédanyagok: mannit, hidroxipropil-cellulóz, Macrogol 6000, mikrokrisztályos cellulóz, hidrogénezett ricinolsav, hipromellóz, titán-dioxid, vörös vas-oxid, laktóz, triacetin, kamauba viasz.

JAVALLATOK: Ischaemiás vascularis történések előfordulásának csökkentése olyan betegeknél, akiknek anamnézisében szimptomás atherosclerosis (ischaemiás stroke, myocardialis infarctus, bizonyított perifériás artériás betegség) szerepel.

ELLENJAVALLATOK: A gyógyszer hatóanyagával vagy valamelyik összetevőjével szembeni túlérzékenység. Súlyos májkárosodás.

Aktív patológiás vérzés (gyomorfekély, intracranialis vérzés). Terhesség, szoptatás. 18 év alatti életkor.

ADAGOLÁS: Feelnőtek és idősek: 75 mg clopidogrel egyszeri napi adagban táplálékkal vagy anélkül adandó.

MELLÉKHATÁSOK: Haemorrhagiás rendellenességek: vérzések (9,3%): purpura, haematoma, orrvérzés. Súlyos vérzések (1,4%), gastrointestinalis vérzés. Ritkán haematuria, a szem bevérvése (kötőhártya), intracranialis vérzés. Haematológiai eltérések: súlyos neutropenia (0,04%), aplasticus anaemia (1 eset). Súlyos thrombocytopenia (0,2%). Gastrointestinalis: abdominális fájdalom, dyspepsia, gastritis, nausea, constipatio, diarrhoea, flatulencia. Gyomor-, ill. nyombélfekély (0,7%). Bőr és függelék rendellenességek: BŐRKIÜTÉS, VISZKETÉS. Centrális és perifériás idegrendszeri zavarok: fejfájás, kábultság, szédülés, zsibbadás. Máj- és eperendellenességek. Egyéb: nagyon ritkán bronchospasmus, angioedema, anaphylaxiás reakció, thrombotikus thrombocytopeniás purpura (1/20000)

A clopidogrel farmakológiai hatásával szembeni antidotumot eddig nem találtak. A clopidogrel hatására megnyúlt vérzési időt a thrombocyt transzfúzió visszafordíthatja.

FIGYELMEZTETÉS: Akut myocardialis infarctusban szenvedő betegek clopidogrel terápiáját nem szabad a myocardalis infarctus követő első napokban elkezdni. Adatok hiányában a clopidogrel nem javasolható instabil angina, PTCA, CABG és akut ischaemiás stroke (kevesebb, mint 7 nap) kezelésére. Óvatosan alkalmazható olyan betegeknél, akik számára fennállhat a fokozott vérzés rizikója. A clopidogrel alkalmazását 7 nappal az elektív műtét előtt abba kell hagyni. A clopidogrel meghosszabbítja a vérzési időt, ezért óvatosan kell alkalmazni vérzésre hajlamosító léziókban (főleg gastrointestinalis és intraocularis) szenvedő betegeknél.

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy a vérzés a szokásosnál tovább tarthat clopidogrel szedése esetén és bármilyen szokatlan vérzésről be kell számolniuk orvosuknak. A betegeknek tájékoztatni kell az orvosokat és a fogorvosokat a clopidogrel szedéséről. Súlyos májbetegségben és vesekárosodásban szenvedő betegeknél csak a terápiás előny/kockázat gondos mértelegése után szabad alkalmazni. Clopidogrel és warfarin vagy acenocumarol együttes alkalmazása nem ajánlott. A vérzés lehetséges fokozott rizikója miatt clopidogrelt óvatosan kell együtt adni acetilszalicilsavval, heparinnal, vagy thrombolyticumokkal. Potenciálisan gastrointestinalis vérzést előidéző gyógyszereket (pl. nemszteroid gyulladásgátlók) óvatosan kell alkalmazni clopidogrelt szedő betegeknél.

OGYI-ENG. SZÁM: 4137/41/2001.

Kérjük olvassa el a teljes alkalmazási előíratot!

Irodalom: 1. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996;348:1329-39. 2. Antiplatelet Trialists Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy - I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. BMJ 1994, 308: 81-1006. 3. Caro JJ et al (The CAPRA Study Group): Generalizing the results of clinical trials to actual practice: the example of clopidogrel therapy for the prevention of vascular events. Am J Med 1999, 107: 68-72.

Sanofi-Synthelabo Rt. 1045 Budapest, Tó u. 1-5. P. O. Box: Hungary-1325 Budapest, Pf. 110
Tel.: (361) 370-4007 – Fax: (361) 370-2790 • Információs Szolgálat: 370-0805

BESZÁMOLÓK

A McMaster Egyetem gyógyszervizsgálati programot kezd a pitvarfibrilláló betegek vascularis eseményeinek megelőzésére

Hamarosan megkezdődik a betegek beválasztása az ACTIVE (Atrial fibrillation, Clopidrogel, Trial with Irbesartan for the prevention of Vascular Events) vizsgálati programban való részvételre.

A pitvarfibrilláció gyakorisága a felnőtt lakosság körében az életkor minden betöltött évtizede után megduplázódik (jelenleg az összes felnőtt kb. 1%). A pitvarfibrilláció fő veszélye a thromboembolisatio, amely a stroke veszélyét 4–5-szörösére emeli. Emiatt a túlélés esélye komolyan csökken, több korszakon belül a halálozás pedig a duplájára nő.

Az ACTIVE vizsgálat sorozat, melyet a Sanofi-Synthelabo és a Bristol-Myers Squibb ösztöndíja támogat, több országban zajlik, fő célja a pitvarfibrilláló betegek vascularis eseményeinek megelőzésében a clopidrogel + aspirin hosszú távú használatának, hatékonyságának valamint biztonságosságának vizsgálata. A kombinált clopidrogel + aspirin kezelést az ACTIVE W vizsgálatban a standard antikoaguláns terápiával, az ACTIVE A vizsgálatban pedig csak az aspirin hatásával hasonlítják össze. Az ACTIVE I vizsgálat az angiotensin II receptor antagonistá irbesartant (a szokásos vérnyomáscsökkentő terápia mellett) vizsgálják a pitvarfibrillációban szenvedő betegek vascularis eseményeinek megelőzésében. A vizsgálat sorozat irányító bizottságának elnöke *Salim Yusuf* orvosprofesszor, aki a Népegészségügyi Kutatóintézet igazgatója a McMaster Egyetemen. A várakozás szerint vizsgálat 2003 első felében kezdődik, 30 ország 60 centrumában kb. 14 000 beteget érint majd.

Hagyási Krisztina dr.

A csonttritkulás megelőzését és kezelését szolgáló készítmény nyerte az „Év Gyógyszere” díjat

Az „Év Gyógyszere” díjat az MSD gyógyszergyár készítménye a heti egyszeri Fosamax® (alendronát) tabletta nyerte, melyet az MSD Magyarország Kft. 2001 óta forgalmaz Magyarországon. A díjat a Magyar Kísérletes és Klinikai Farmakológiai Társaság (MFT) 1997-ben alapította. A kitüntetett címet olyan gyógyszereknek ítéli oda a Társaság, amelyek a betegségek gyógyításában a legkorszerűbb, leghatékonyabb és leginkább betegbarát készítmények közé tartoznak. Pályázni Magyarországon bejegyzett gyógyszergyártó és -forgalmazó cégeknek lehet olyan gyógyszerkészítményekkel, amelyeket Magyarországon törzskönyveztek és legalább két éve, de 5 évnél nem régebben kerültek forgalomba.

A beérkezett pályázatokat az MFT vezetősége által felkért, az adott szakterületen vezető szakértőkből álló eseti bizottságok bírálják el. A bizottságok írásos véleménye alapján a díj odaítélésére vonatkozó döntést az MFT vezetősége hozza.

Az értékelés szempontjai között szerepel, hogy a pályázatra benyújtott készítmény új hatásmechanizmuson alapul-e, áttörő kémiai vagy biológiai tudományos felfedezést foglal-e magában, hiánypótló-e az adott terápiás területen, kevesebb-e a mellékhatása, összehatásában az életminőséget milyen mértékben javítja, illetve javítja-e az egészségügyi ellátás költséghatékonyosságát.

A Fosamax tabletta hatóanyaga az alendronát nátrium, a biszfoszfonátok egyik képviselője. A biszfoszfonátok jellemzője, hogy a pirofoszfátmolekulában található, per os bevétel után hidrolizálódó P-O-P kötés oxigénatomja helyett szénatom található, amely így ellenáll a vér foszfátá-

zainak. Ezen a szénatomon egy hidroxilcsoport, amely a molekula csonthoz (hidroxiapatit) kapcsolódásáért felelős, ill. egy aminocsoportot tartalmazó oldallánc található, amely a vegyület biokémiai hatásmechanizmusát és hatáserősségét határozza meg, valamint ez az oldallánc különbözteti meg a Fosamax-ot a többi biszfoszfonáttól.

Hatásmechanizmusát tekintve a Fosamax a többi biszfoszfonáthoz hasonlóan az osteoclastos csontreszorpciót tartósan gátolja a mevalonát útvonalon elhelyezkedő farnezil-difoszfát-szintáz (FPP-szintáz) enzim gátlásával.

Az FPP-szintáz funkciójának elvesztése következtében számos szabályozó fehérje prenilálódása gátlódik, amely a citoskeleton széteséséhez, a fűrészes sejtszél megszűnéséhez, az endocytosis leállításához és végül apoptosishoz vezet.

A gyógyszer mellékhatásai a sejtfehérjék prenilálódásának gátlásából adódnak.

A mellékhatások előfordulása azonban ritka, ami annak köszönhető, hogy az alendronát szelektíven halmozódik fel az osteoclastokban. A biszfoszfonát gyök számottevő elektromos töltése következtében a gyógyszer molekula metabolikusan stabil, sejtekbe történő penetrációja elenyésző, csak a szabad csontfelszínhez képes kötődni a molekula biszfoszfonát csoportjával, és gyors ütemben ürül a vesén keresztül. A Fosamax hosszú ideig ott marad a csontok felszínén, ezáltal a csontfelszívás stabil, tartós csökkenését okozza, és hatására fiziológiás minőségű csont épül.

Klinikai vizsgálatokkal alátámasztott eredményessége az egyik hivatalosan javallt készítmény minőségét az osteoporoticus csonttörések, különös tekintettel a csípőtáji törések megelőzésében.

A betegek 96%-ában eredményesen alkalmazható, mellékhatások előfordulása ritka. Heti egyszeri adagolása kényelmes a betegek számára, együttműködési készségük ezáltal javul. A Fosamax kortól, nemtől és rasszjellegtől függetlenül fejt ki hatását.

Rapavi Erika

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

Goethe

HÍREK

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. Belklinika (1088 Budapest, Szentkirályi u. 46., Tel./fax: (06-1) 317-4548, e-mail: feher@bel2.sote.hu).

Jelentkezés és szállásfoglalás:

Schäfer Mária Intermedikons Kft.,

1458 Budapest 97, Pf. 32.

Tel./fax: (06-1) 215-8039

Mobil: (06-30) 9846-954

Előadások bejelentésére 2003. július 20-ig van lehetőség. Az eddig beérkezett előadások a 1404. oldalon olvashatók.

Az előadás bejelentéséhez kérjük megküzdeni az előadás 10–15 soros összefoglalóját (kinyomtatva és floppy lemezen) is.

Pályázati felhívás

Az „Ines Mandl” Közhazsnú Egészségügyi Alapítvány pályázatot hirdet *kötőszövevi kutatással foglalkozó szakemberek*, valamint *orvostanhallgatók* számára.

A pályázat címe: *„Matrix metalloproteinázok szerepe az öregedési folyamatokban”*
A pályázat benyújtásának határideje: 2003. szeptember 15.

Pályázni lehet a tárgyévben megjelent vagy közlésre elfogadott magyar és idegen nyelvű publikációkkal, különnyomat vagy kézirat formájában. Utóbbi esetben mellékelni kell az elfogadást igazoló szerkesztői értesítést.

Pályadíj: 100 000 Ft

Orvostanhallgatók önálló, maximum 20 szakasos gépelt (szerkesztett) oldalt (+ irodalom) tartalmazó dolgozattal pályázhatnak e témában.

A pályázatokat a Semmelweis Egyetem II. Patológiai Intézetében Prof. Dr. Kádár Anna egyetemi tanárhoz (1093 Budapest, Üllői u. 93.) kell eljuttatni. A pályadíj odaítéléséről szakértők javaslata alapján az alapítvány kuratóriuma dönt.

Pályázati felhívás

A Magyar Bőrgyógyászok „Fekete Zoltán” Alapítványa pályázatot hirdet az *experimentális és klinikai dermatológia*, valamint a *bőrrel kapcsolatos allergológiai és klinikai immunológiai* témakörökben.

Pályázni lehet a 2003 folyamán magyar és/vagy idegen nyelven megjelent, illetve közlésre benyújtott és (igazolton) elfogadott eredeti közleményekkel, melyek szakmailag lektorált lapokban jelentek meg, vagy

ilyenekhez lettek benyújtva. Könyvek, monográfiák és könyvfejezetek általában nem elfogadhatóak.

A pályázati anyagot 5 pld-ban kérjük postán vagy kézbesítővel, esetleg személyesen 2003. október 15-én (szerdán) 15 óráig eljuttatni az alapítvány kuratóriumának elnökéhez.

Cím: Dr. Baló-Banga J. Mátyás osztályvezető főorvos, MH Központi Honvéd Kórház Bőrgyógyászati Osztály, 1134 Budapest, Róbert Károly krt. 44. IV. ép. 2. em. Tel/fax: 239-2915

A faxon vagy e-mailen érkezett pályamunkákkal nem áll módunkban foglalkozni.

A pályadíj 1000 kanadai dollár.

A pályázatokat a hazai egyetemek bőrgyógyászati tanszékvezetőiből, a kuratórium elnökéből és az alapító által meghatározott személyből álló szakmai zsűri fogja elbírálni. Az eredmény kihirdetése a decemberi bőrgyógyász nagygyűlésen történik, ahol a győztes(ek) munkájukat 15 perces plenáris előadásban ismertetik.

Audiológusok!

Tympan-O-Scope eladó.

Madsen Electronics. Modell: ZS330.

Hordozható, teljesen automata.

Tel: 368-8282

Az Orvosi Hetilap 2003, 144, 1112. oldalán megjelent OH-QUIZ-re (CXXXV. sorozat) 1 helyes megfejtés érkezett, beküldője *Mészáros Endre dr.* (Baja). Szívből gratulálunk nyerevényét – a Medicina Könyvkiadó 5000 Ft értékű könyvutalványát – a kiadó postán küldi el.

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

A Pest Megyei Flór Ferenc Kórház [2143 Kistarcsa, Semmelweis tér 1. tel: (06-28) 506-600] mb. főigazgatója az *Intenzív Osztályra* szakorvosi állást hirdet.

Szakvizsga előtt álló orvosok jelentkezését is várjuk.

Nővérszállói elhelyezés megoldható. Bérézés megegyezés szerint.

A pályázatokat Dr. Marcell Mihály mb. főigazgatóhoz a fenti címre kell benyújtani.

A Fővárosi Önkormányzat Csepeli Weiss Manfréd Kórház felvételt hirdet a *Tüdőgondozó Rendelőintézetébe* 1 fő *tüdőgyógyász* szakorvos részére.

Feltétel:

– általános orvosi diploma
– tüdőgyógyász szakvizsga

Bérézés: a Kjt. szerint

Jelentkezni lehet:

Dr. Brunner Margit osztályvezető főorvosnál

Tel: 276-8912 vagy 276-2502

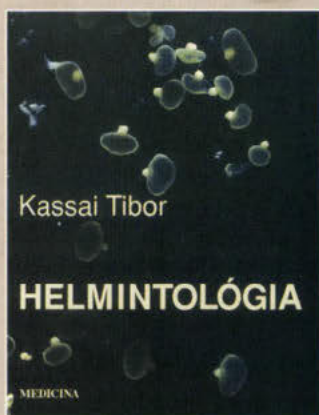
A Semmelweis Egyetem Egészségügyi Főiskolai Kara pályázatot hirdet *főiskolai docensi* állásra *Anatomia* tantárgy elméleti és gyakorlati oktatására.

Az állás 2003. szeptember 1-től kerül betöltésre.

A pályázat részletes feltételeiről információ kérhető a Morfológiai és Fiziológiai Intézetben Dr. Polgár Veronika főiskolai docenstől.

Cím: 1088 Budapest, Szentkirályi u. 14. Tel: 486-4870

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



Kassai Tibor

Helmintológia

Az állatok és az ember féregélesztők okozta bántalmi

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

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

Kathryn M. Lewis

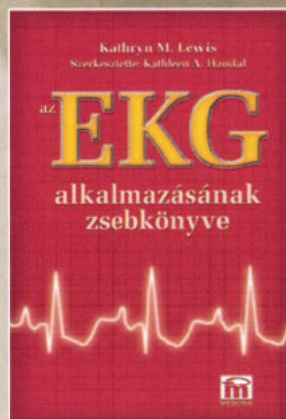
Az EKG alkalmazásának zsebkönyve

Szerkesztette: Kathleen Handel

Fordította: Jancsó Ágnes

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

Formátum: 119 × 178 mm Terjedelem: 304 oldal Bolti ár: 3100 Ft



MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

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

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

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

**Csak
EGYSZER HETENTE!**



Az év gyógyszere

a FOSAMAX:

✓ A legerősebb törésmegelőző hatású antireszorptív készítmény¹

✓ Gyors hatása kiemelkedő:

- Már 1 hónap alatt normalizálja a fokozott csontturnovert²
- Már 3 hónap alatt növeli a csonttömeget³
- Már 6 hónap alatt megelőzi a többszörös csonttöréseket (fájdalmas csigolyatörések)⁴

✓ Az osteoporosis kezelésének vezető gyógyszere Magyarországon és világszerte⁵

Felírás előtt kérjük, olvassa el a teljes alkalmazási előírást.

HETI EGYSZERI

FOSAMAX^{®+}

70 mg

alendronát, MSD

A csonttörések megelőzésére

Referenciák:

1. OMG/ORAG. *Endocr Rev* 2002;23(4):495-578
2. Garnero P et al. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79(6):1693-1700
3. Pols HAP et al. *Osteoporos Int* 1999;9(5): 481-488
4. Levis S et al. *J Am Geriatr Soc* 2002;50 (3):409-415
5. IMS Mídas adatbázis

 **MSD**
MSD Kft.
1123 Budapest,
Alkotás u. 50.
Telefon: 224-8266
Fax: 224-8282

* A MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., USA leányvállalata
† A MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., USA bejegyzett védjegye
Copyright © MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., USA 2003.
Minden jog fenntartva.
04-2004-FSM-03-H-09-J

ORVOSI HETILAP

A l a p í t v a 1 8 5 7 - b e n

144. évfolyam, 29. szám

2003. július 20.

560 Ft

Háromdimenziós kontrasztanyag MR-angiográfia 1419

AKTUÁLIS KÉRDÉSEK

A vénás thromboemboliák megelőzéséről és kezeléséről tartott
konszenzus konferenciák tapasztalatai 1427

EPIDEMIOLOGIAI TANULMÁNYOK

Cardiovascularis kockázat háziorvosi praxisok
gondozásában nem álló páciensei körében 1433

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

A mucosalis lymphocita-megtelepedés (homing) feltételezett szerepe
a gyulladásos bélbetegségek extraintestinalis tüneteinek megjelenésében 1441

ORVOS ÉS JOG

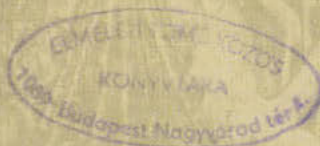
A bioetika és az orvosi eskü 1447

KAZUISZTIKA

Ecstasy okozta akut májelégtelenség 1455

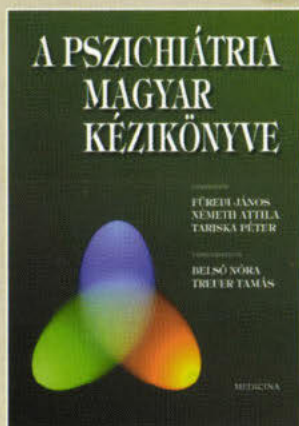
FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 1457

KÖNYVISMERTETÉSEK 1463



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

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 neurobiológiai, 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: 7900 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 mérgezők 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

ORVOSI HETILAP

144. évfolyam 29. szám – 2003. július 20.



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUJDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította • Established by
MARKUSOVSZKY LAJOS (1857)

Főszerkesztő • Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes • Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

Szerkesztőbizottság • Editorial Board

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

Szerkesztőségi főmunkatársak • Senior editors

Rácz Károly dr. és Regöly-Mérei János dr.

Szerkesztők • Editors

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

Rovatgondozó munkatársak • Column care coworkers

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

Nemzetközi Tanácsadó Testület • International Advisory Board

Elnök • President

G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

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

Kiadja a Medicina Könyvkiadó Rt.,
1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.
A kiadásért felel a Medicina Könyvkiadó Rt. igazgatója
Szerkesztőség: 1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.
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 29. szám – 2003. július 20.

A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

July 20., 2003. Volume 144. No. 29.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSKY LAJOS' FOUNDATION

Háromdimenziós kontrasztanyag MR-angiográfia
P. Nagy Zoltán dr., Bogner Péter dr., Bajzik Gábor dr.,
Repa Imre dr. 1419

AKTUÁLIS KÉRDÉSEK

A vénás thromboemboliák megelőzéséről és
kezeléséről tartott konszenzus konferenciák
tapasztalatai
István Lajos dr., Rák Kálmán dr., Losonczy Hajna dr.,
Blaskó György dr. 1427

EPIDEMIOLÓGIAI TANULMÁNYOK

Cardiovascularis kockázat háziorvosi praxisok
gondozásában nem álló páciensei körében
Jancsó Zoltán dr., Márton Hajnalka dr.,
Simay Attila dr., Újhelyi István dr., Illyés István dr. 1433

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

A mucosalis lymphocita-megtelepedés (homing)
feltételezett szerepe a gyulladásoos bélbetegségek
extraintestinalis tüneteinek megjelenésében
Múzes Györgyi dr. 1441

ORVOS ÉS JOG

A bioetika és az orvosi eskü
Kapocsi Erzsébet dr., Jenei Ilona dr. 1447

KAZUISZTIKA

Ecstasy okozta akut májelégtelenség
Ibrányi Endre dr., Schönleber Julianna dr. 1455

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK

KÖNYVISMERTETÉSEK

GYÓGYSZERHÍRADÓ

3D contrast-enhanced MR angiography
P. Nagy, Z., Bogner, P., Bajzik, G., Repa, I. 1419

ACTUAL QUESTIONS

Experiences of consensus conferences on
prevention and treatment of venous thrombolism
István, L., Rák, K., Losonczy, H., Blaskó, Gy. 1427

EPIDEMIOLOGICAL STUDIES

Cardiovascular risk among patients of general
practices not participating in continuous care
Jancsó, Z., Márton, H., Simay, A., Újhelyi, I., Illyés, I. 1433

REVIEW ARTICLES

Possible role of mucosal lymphocyte homing
in the pathogenesis of extraintestinal
manifestations in inflammatory bowel diseases
Múzes, Gy. 1441

DOCTORS AND LAW

Bioethics and the Hippocratic Oath
Kapocsi, E., Jenci, I. 1447

CASE REPORTS

Acute liver failure caused by Ecstasy
Ibrányi, E., Schönleber, J. 1455

FROM THE LITERATURE

BOOK REVIEWS

DRUG NEWS

Háromdimenziós kontrasztanyag MR-angiográfia

P. Nagy Zoltán dr., Bogner Péter dr., Bajzik Gábor dr. és Repa Imre dr.

Kaposvári Egyetem, Diagnosztikai Intézet (igazgató: Repa Imre dr.)

Bevezetés: A vascularis képalkotás modern eszköztárához ma már a háromdimenziós kontrasztanyag MR-angiográfia (3D CE MRA) is hozzátartozik. Az elmúlt években a nagy technikai fejlődést mutató MR-angiográfia egyre nagyobb teret hódít az érrelváltozások diagnosztikájában. **Célkitűzés:** A szerzők a módszer diagnosztikai és klinikai felhasználhatóságát vizsgálják a saját és az irodalomban leírt tapasztalatok alapján. Rövid áttekintést nyújtanak a vizsgálat értékéről a különböző érbetegségek ábrázolásában, valamint a kontrasztos MRA alapvető technikai tulajdonságait ismertetik. **Módszer:** A szerzők 1999. augusztus 17. és 2001. szeptember 28. között 89 kontrasztanyag MR-angiográfiát végeztek 1,5 tesla térerejű MR-berendezéssel. A kontrasztanyag beadása intravénás injektoros befecskendezéssel történt. A leggyakrabban az aorta, a supraaortikus és a renális artériák vizsgálatára került sor. **Eredmények:** Technikailag 82 angiográfia volt sikeres, 2 esetben sikertelen, 5 esetben pedig korlátozott értékű felvételek készültek. A jól kivitelezett vizsgálatok pontos és biztonságos vascularis leképezést tettek lehetővé, megfelelő térbeli felbontást nyújtva légzés-visszatartásnyi idő alatt. **Következtetések:** Az ún. time-of-flight és fáziskontraszt technikájú MR-angiográfiákat a kontrasztanyag módszer a legtöbb érterület vizsgálatában kiszorította. A technikai fejlődéssel a térbeli és időbeli felbontás további javulása várható, amely növelni fogja a 3D CE MRA értékét. A közeljövőben hazánkban is várható, hogy a vizsgálatot végző MR-berendezések elérhetősége esetén, a legtöbb artériás, és esetenként vénás elváltozás kivizsgálásában az a módszer lesz az elsődleges diagnosztikai eszköz.

Kulcsszavak: MR-angiográfia, kontrasztanyag

3D contrast-enhanced MR angiography. *Introduction:* Three-dimensional contrast enhanced magnetic resonance angiography (3D CE MRA) is an increasingly important tool in modern noninvasive vascular imaging. MR angiography has rapidly advanced in the past few years making vascular imaging throughout the body safer and more accurate. *Aim:* The authors analyse the diagnostic and clinical value of the method based on their own experience and guidelines given by the literature. This article describes the basic technical principles of 3D CE MRA, and gives a short overview of the usefulness of this technique investigating vascular diseases. *Method:* Between August 17, 1999 and September 28, 2001 the authors performed eighty nine contrast-enhanced MR angiography with a 1.5 T scanner. Contrast material was administered intravenously with a power injector. The most frequent examinations included imaging of the aorta, supraaortic and renal arteries. *Result:* 82 technically successful angiography was performed. The images could not be evaluated due to poor quality in 5 cases and failure in 2 cases. MR angiographic images provided adequate spatial resolution within single breathhold. *Conclusion:* The time-of-flight and phase contrast MR angiographic techniques have been replaced in most vascular territories by the contrast-enhanced method. With future technical developments greater spatial and temporal resolution will become possible, thus increasing the usefulness of 3D CE MR angiography. In the near future this method of imaging will become the method of choice in the investigation of the arterial system, and in some special cases of the venous system.

Key words: MR angiography, contrast media

MR-angiográfia

Az MR képalkotás nagyon érzékeny a mozgásra, ez a jelenség a véráramlás esetében ún. flow effektusok képeiben jelenik meg. Az áramlásérzékenység sok műterméket eredményez a képalkotásnál, csökkentve a vizsgálatok diagnosztikai értékét. Ezen hátrányos tulajdonság azonban jól felhasználható a vascularis rendszer noninvaszív anatómiai leképezésére. Az MR-képalkotásban nagy lépésnek számított a 80-as évek végén az érrendszer morfológiai ábrázolására alkalmas speciális MR-szekvenciák megjelenése, melyek segítségével valódi angiográfiás képek készültek. Ezeket a vizsgálati módszereket mágneses rezonanciás angiográfiának (MRA) nevezték el (1, 2, 11).

A legáltalánosabban elterjedt MR-angiográfiás módszereket három fő csoportba sorolhatjuk a képalkotás fizikai hátterét, illetve az ennek megfelelően kialakított MR mérési szekvenciákat alapul véve. Az ún. time-of-flight (TOF) és fáziskontraszt (PC) angiográfiák a vér áramlási jelenségein alapulnak, abszolút noninvaszív vizsgálatot biztosítva (16, 25, 26, 31). Mindkét módszer viszonylag időigényes, csak kisebb érterületek vizsgálatára használatos és gyakori a műtermék képződés a felvételeken. A PC angiográfia alkalmas az áramlási irány és a sebesség kvantitatív meghatározására is. A közelmúltban elterjedt kontrasztanyag 3D MR angiográfiák nagy mértékben megnövelték az MRA gyakorlati felhasználhatóságát. Ezen módszerrel pontosabb, műtermékektől kevésbé befolyásolt vascularis ábrázolás érhető el (20, 21). Manapság az MR angiográfiás vizsgálatok szinte va-

lamennyi patológiailag fontos artériás és vénás érterület diagnosztikájában elterjedtek illetve elterjedőben vannak.

Technikai paraméterek

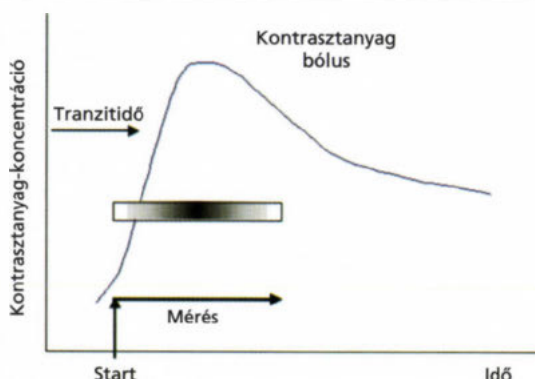
A 3D CE MRA alapelve hasonló a hagyományos angiográfiához. Az ér lumenet kitöltő kontrasztanyag és a környező szövetek között létrejövő erős kontraszteltérés teszi lehetővé az ér lumenek szelektív ábrázolását. Lényeges különbség a röntgen angiográfiához képest, hogy a kontrasztos MRA nem invazív és alapvetően nem dinamikus módszer. A kontrasztanyag bejuttatása az érpályába intravénás úton történik, ami lényegesen kisebb megterhelést jelent a vizsgált személynek.

Kontrasztanyag, injektálás

Az MR-angiográfiás vizsgálatoknál jelenleg legelterjedtebben a vízzoldékony gadolínium-kelátok használatosak, melyek a vér MR szignálját erősítik a T1 relaxációs idő csökkentése révén. A létrejövő kontraszthatás az artériák, a vénák és a szövetek között az eltérő T1 relaxáción alapul. Minél nagyobb a kontrasztanyag intravasalis koncentrációja, annál erősebb jelet kapunk, ami így az erek erőteljesebb ábrázolódásában nyilvánul meg (12). A megfelelő kontraszthatás eléréséhez 0,1–0,2 mmol/kg mennyiségű gadolínium tartalmú kontrasztanyag intravénás befecskendezése elégséges. 0,3 mmol/kg vagy nagyobb mennyiség használata szignifikáns diagnosztikus javulást már nem eredményez (9). A gadolínium-kelátok intravasalis felezési ideje rövid, a molekulák nagy része hamar kikerül az érpályából, ezáltal az erek kontrasztja lényegesen romlik. További problémát jelent az artériás és a vénás rendszer elkülönítése, ugyanis a vizsgált vasculatúrától függően a kontrasztanyag az artériás fázis után 5–25 másodpercen belül a nagyobb vénákban is megjelenik, ezáltal a rekonstrukciós felvételeken az artériás és vénás struktúrák zavaró összevetülést mutatnak (14).

Ezen okok miatt az MR-angiográfiás mérést a kontrasztanyag első passzáza alkalmával kell elvégezni, ami szelektív artériás és vénás fázis megjelenítést tesz lehetővé. Fontos a mérés pontos időzítése, a vizsgált személy keringési paramétereit figyelembe véve, hogy a legnagyobb intravasalis kontrasztanyag-koncentrációnál történjen a leképezés (1. ábra). A maximális kontraszthatás biztosítása céljából nagy sebességű, bóluszerű injektálásra van szükség (2–4 ml/s), ezért a befecskendezést MR-kompatibilis injektor segítségével kell végezni. Bólusztet segítségével megállapítható, hogy az intravénásan befecskendezett gadolínium-kelát mikor éri el a vizsgálni kívánt érszakaszt, majd ennek megfelelően kiszámítható az angiográfiás mérés indításának pontos ideje. Gyakorlatunkban bólusztetként 1 ml kontrasztanyagot követően 15–20 ml fiziológiás sóoldatot injektálunk. A sóoldat arra szolgál, hogy kimossa a hosszabbítottból és a perifériás vénákból a kontrasztanyagot. A bóluspasszázs követése rövid idejű (1–2 s) ismételt mérésekkel történik a vizsgálandó vasculatúrának megfelelő síkban. Alkalmazható ún. trigger technika is, mely szerint ha a kontrasztanyag a vizsgálandó ér lumenben elér egy bizonyos koncentrációt (jelintenzitást), az angiográfiás mérés automatikusan elindul (8).

Több régiót érintő angiográfiánál, mint pl. a medencei, alsó végtagi artériáknál alkalmazható lassú kontrasztanyagbeadás is, ami viszont gyengébb intravasalis jelet



1. ábra: A kontrasztbólus és az MR-angiográfiás mérési szekvencia időzítésének viszonya

eredményez az esetlegesen megjelenő vénás átfedés mellett (6). A vizsgált személynek a mérés alatt végig azonos pozícióban, mozdulatlanul kell maradnia, ezért a cubitalis vénába helyezett kanülön keresztül infúziós hosszabbító segítségével történik a befecskendezés.

Mérési szekvencia

A technikai fejlesztéseknek köszönhetően a kontrasztanyag bólus passzázs leképezése megfelelő minőségben rövid idejű T1 súlyozott szekvenciák segítségével vált lehetővé. Az ún. gradiens recalled echo (GRE) szekvenciák közül a fast low-angle shot (FLASH) vagy a fast imaging with steady procession (FISP) típusúak alkalmazásával jó időbeli felbontást lehet elérni (13, 24). A rövid mérési szekvenciákhoz néhány milisekundumos repetíciós idő (TR) használata szükséges. A mérés 3D volumen gyűjtéssel történik, ami a rövid TR alkalmazásával lehetővé teszi nagy adatmátrix mérését. Így gyorsan, megfelelő méretű érterület vizsgálható. Meg kell azonban jegyezni, hogy ezen szekvenciáknál is az időbeli és térbeli felbontás fordítottan arányos egymással. A vizsgálat során egy mérési hasáb kerül felhelyezésre a kiválasztott régióban. A hasáb x és y tengelye határozza meg a mérési mező beállítása révén (field of view – FOV) a vizsgálandó terület hosszát és szélességét. Általában 400–500 mm-es maximális FOV és 256 vagy 512-es mátrix a használatos. Nagyobb mátrix alkalmazása jobb minőségű képet eredményez, viszont növeli a mérés idejét. A z tengely – mely a hasáb vastagságát jelenti – több vizsgálati szeletre osztható, így a munkaképek száma határozható meg. A munkaképek vastagsága és száma egyaránt befolyásolja a térbeli és időbeli felbontás minőségét. 2–3 mm-es szeletvastagság használata már elfogadható minőségű angiográfiás képeket eredményez. A szekvenciák tetszőleges számban ismételtetők egymás után közvetlenül, ezáltal különböző kontrasztfázisok (natív, artériás, kevert, vénás) mérése lehetséges.

Jobb minőségű, nagyobb térbeli felbontású angiográfiás képek elkészítéséhez testfelületi rádióvevő tekercsek (phased array coil) használatára van szükség. Minél közelebb van ugyanis a jelforrás a vevő tekercshez, annál jobb lesz a jel-zaj arány.

Képrekonstrukció (postprocessing)

A mérés során kapott alapképek minden diagnosztikai információt tartalmaznak, de a gyorsabb és könnyebb áttekinthetőség érdekében számítógépes rekonstrukció készül, mely a hagyományos angiográfiához hasonló felvéte-

leket eredményez. A munkaképeken az ér lumenek magas jelintenzitással ábrázolódnak, ezt kihasználva többféle algoritmussal is előállítható az angiográfias kép. Legáltalánosabban az ún. maximum intensity projection (MIP) algoritmusú rekonstrukció használatos. Az egymás mellé helyezett alapképek legnagyobb jelintenzitású pontjaiból előálló érstruktúra úgy jelenik meg, mintha egy képzeletbeli sugárnyaláb mentén vetülne ki egy mögöttes síkra. Természetesen ez a projekció tetszőleges szögből elvégezhető. Igazi 3D hatású angiográfias képek is készíthetők ún. surface (felület) vagy volume (térfogat) rendering technikákkal. Itt az alapképekből megszerkesztett 3 dimenziós érhálózat ábrázolása számítógépes modellezés, felületi árnyékolás segítségével nyújt térbeli hatású vizuális élményt. A valódi anatómiai-patológias viszonyok szemléletes ábrázolása fontos. Aneurysmák esetén például a MIP-képeken nem látható thromboticus aneurysmázzák a munkaképek vagy más szekvenciákkal elvégzett felvételek számítógépes feldolgozása révén teljes méretben megjeleníthető. A számítógépes adatfeldolgozásnak köszönhetően az érképleteket körbeforgathatjuk, bármilyen nézetből áttekinthetjük. Szelektív érbrázolás is lehetséges, mely során digitális úton az alap vagy a rekonstrukciós képekből a felesleges részletek kivághatók, így csak a számunkra érdekes érstruktúra marad meg.

Az angiográfias képek minősége javítható a hagyományos digitális szubtraktív angiográfiahoz (DSA) hasonlóan prekontrasztos felvételek készítésével, majd a poszt- és prekontrasztos alapképek digitális úton való kivonásával. Ezáltal a zavaró szöveti háttérzajt eltűnik és csak tisztán az ábrázolni kívánt ér jelenik meg. A módszer tulajdonképpen nevezhető MR DSA-nak (29). Fontos, hogy pl. magas jelintenzitású thrombus esetén a szubtraktív képen az aktív lumen ábrázolódik csak, szemben az álnegatív viszonyt mutató kontrasztos képekkel.

Bizonyos mértékű áramlási dinamika is ábrázolható kontrasztos MRA-val. Időbeli megjelenítés lehetséges subsecundumos mérési idejű ismételt angiográfias szekvenciákkal mérve a bóluspasszázzst. Ilyenkor a térbeli felbontás korlátja miatt csak egy projekcióból kapunk megfelelő minőségű MIP képeket. Az egy „nézetből” készülő MIP képeket időbeli sorrendben egymás után lejátszva ábrázolhatjuk a keringési dinamikát (32).

A mellkasi és hasi angiográfiák légzésvezérlés mellett történnek, ami a légzésből eredő elmozduláskülönbségeket, mozgási műtermékeket hivatott kompenzálni.

Hátrányok, műtermékek

A kontrasztos MR-angiográfiában alkalmazott rövid vizsgáló szekvenciák és a bólustechnika miatt nagyon pontos időzítés szükséges. Túl korai, a kontrasztbólús megérkezése előtt készült mérés értelemszerűen nem mutat artériás telődést, illetve karakterisztikus ún. ringing artefaktum képződéséhez vezethet. Túl késői időzítés esetén a már említett vénás átfedés jelenik meg, miközben az artériás jelintenzitás gyengébb lesz, vagyis romlik a kontrasztviszony (15). Kizárólag az MR-angiográfias szekvenciák alkalmazása bizonyos veszélyeket rejt magában. A hagyományos angiográfiahoz hasonlóan az aneurysmák mérete alulbecsülhető a fennálló fali thrombus miatt. Dissectiók és intramuralis haematomák ugyancsak elnézhetőek. Ezért kiegészítő MR-szek-

venciák alkalmazása főleg az aorta esetében ajánlatos. A vascularis fémstentek, klipek lokálisan zavarják a jelviszonyokat, így a nyert felvételeken műtermék jelenik meg (30). Természetesen az MR-vizsgálat általános kontraindikációinál nem végezhető el az MRA, mint pl. mágnesezhető fémprotézisek, pacemaker esetén.

A 3D kontrasztanyag MR-angiográfia alkalmazási területe

Artériás rendszer

Cerebralis

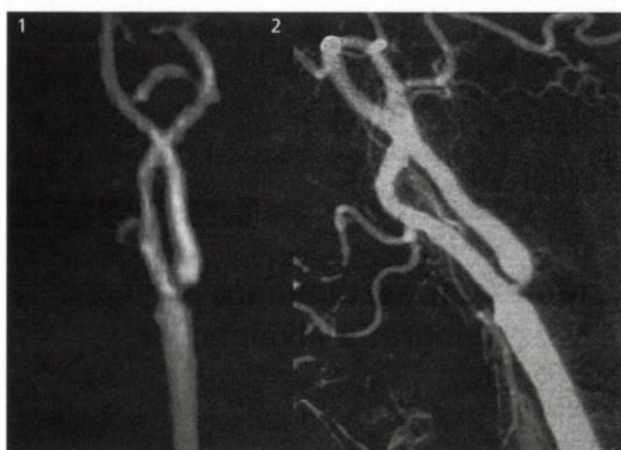
A cerebralis artériák ábrázolásánál nagyon fontos a kiváló térbeli felbontás, mivel viszonylag kisméretű ereket kell megjeleníteni. A vénás-artériás megfordulási idő néhány másodperc, ezért a szelektív ábrázolásra csak igen kevés idő áll rendelkezésre. A gyors leképezés így csak csökkentett térbeli felbontóképesség mellett lehetséges. A CE MRA a TOF-angiográfiahoz képest rosszabb térbeli felbontást nyújt (19). A lassú, turbulens áramlási viszonyokat mutató érelváltozások vizsgálatában a kontrasztanyag alkalmazása azonban mégis pontosabb morfológiát ad. Nagyobb aneurysmák, érmalformációk esetén a nem thrombotizált intravascularis tér teljesen kitöltődik áramlási műterméktől nem befolyásolva, a valós viszonyoknak megfelelően (29). A módszer a jövőben vélhetően a technikai fejlődéssel nagyobb teret fog kapni az intracranialis érdiagnosztikában.

Supraaorticus erek

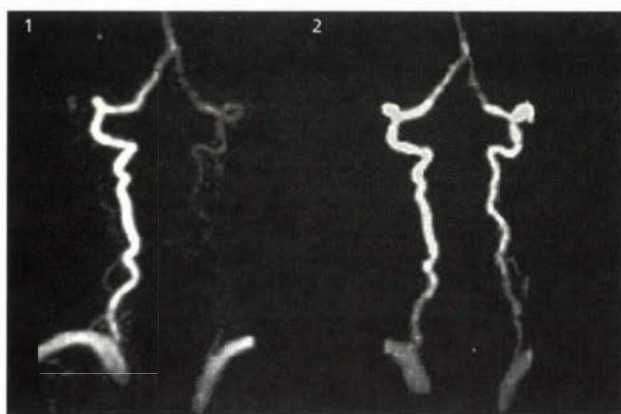
Az aortaív ágain gyakoriak a stenotizáló, occlusiv elváltozások (2. ábra). A carotis rendszer állapotának felmérése különösen nagy jelentőségű. A supraor-



2. ábra: Többszörös mérsékelt szűkület a supraaortikus ágakon



3. ábra: Kontrasztanyag MR- (1) és DSA- (2) felvétel az arteria carotis interna eredésénél fennálló súlyos stenosisról
MRA = mágneses rezonanciás angiográfia; DSA = digitális szubtrakciós angiográfia



4. ábra: Steal jelenség. A bal arteria vertebralis az 5 másodperccel később készült felvételen retrográd módon telődik

ticus eredéstől az intracranialis szakaszig kiválóan ábrázolhatók az erek, a variáns és patológiás érlefutások pontosan megítélhetők (18). A carotis interna szűkületek mértékének megállapításában a CE 3D MRA 94% körüli szenzitivitást és 100%-os specificitást biztosít (23). A subtotalis occlusiók biztosan elkülöníthetők a teljes elzáródásoktól (3. ábra). A szűkületek kimutatása mellett aneurysmák, dissectiók megítélése is lehetséges. Arteriovenosus malformatiók esetén pedig az aberráns erek a multiplanáris és 3D ábrázolásmód alapján jól feltérképezhetők. Rövidebb idejű mérésekkel, mint már említésre került, bizonyos áramlási viszonyok is tisztázhatók, így pl. steal jelenség is kimutatható (4. ábra). Az a. vertebralisok eredésénél esetlegesen fennálló szűkület megítélhetősége azonban korlátozott (13).

Aorta, iliacarendszer

Az aorta és az iliacarendszer stenotizáló, occlusiv betegségeiben pontos diagnózist lehetővé tevő morfológiai kép nyerhető kontrasztanyag MR-angiográfiával. A szűkületek mértéke, kiterjedése nagy biz-

tonsággal megadható (22). Aortacoarctatio esetében az elsődleges diagnózis felállítása mellett a kezelt betegek rendszeres kontrollvizsgálata is lényegesen kisebb megterhelés mellett végezhető el, mint a katéteres angiográfiával. Dissectio esetén a valódi és az állumen viszonya jól megítélhető, az intima flap a munkaképeken jól ábrázolódik.

A betegség klasszifikációjában, az érintett aortaszakasz meghatározásában a módszer nagy pontosságú. Az aneurysmák mérete pontosan megadható, figyelembe véve a valódi és az állumen viszonyát (5. ábra). Az egyéb murális, paraaorticus patológiás viszonyok tisztázására a vizsgálatokat célszerű hagyományos T1 súlyozott légzés-visszatartásos vizsgálattal kiegészíteni (30).



5. ábra: DeBakey 3. típusú aortadissectio. A munkaképen (1) jól látszik a levált falrészlet. A virtuális angioszkópián (2) jobb oldalon az intimán létrejött szakadás ábrázolódik az állumenel, a valódi lumen komprimált

Visceralis erek

A variációs éreredések, számfeletti arteria renalisok megítélésében a kontrasztos MRA jó diagnosztikus értékű. A vizsgált coronalis mezővel nagy érszakasz lefedhető, így távoli, distalis eredésű számfeletti ve-seartériák sem maradnak felfedezetlenül (3). Transzplantált vesék esetén az ellátó artéria monitorizása biztonságosan megoldható. Renalis diszfunkció háttérben fennálló transzplantált ér szűkülete kis vizsgálati terheléssel tisztázható. Ugyanígy az arteria renalisok főtrónusának, eredésének stenosisa jól diagnosztizálható (6. ábra). A módszer nagy pontos-



6. ábra: A bal arteria renalis főtörzsén az eredés után szignifikáns szűkület ábrázolódik

ságot mutat ezen a téren, 100%-os szenzitivitással és 89–97%-os specificitással (27, 28). A segmentalis ágak megítélésében a limitált térbeli felbontóképesség miatt a módszer bizonytalanabb, ennek főleg tisztázatlan eredetű renovascularis hypertoniánál van jelentősége. Pancreatitishez társuló vagy degeneratív eredetű arteria lienalis aneurysma, illetve egyéb congenitalis eredetű tágulatok megítélésére is használható a 3D CE MRA (20).

Perifériás erek

A magasabb morbiditás miatt az alsó végtag angiográfiás vizsgálata lényegesen gyakoribb. A legtöbbször előforduló stenotizáló-occlusiv betegségek és aneurysmák vonatkozásában a már leírt megállapítások érvényesek. A kontrasztanyag MR-angiográfia diagnosztikai céllal első képkötő vizsgálatként ajánlható. Amennyiben várhatóan egy ülésben vascularis intervencióra is sor kerülhet, természetesen katéteres angiográfiát célszerű végezni.

Teljes értékű alsó végtagi angiográfia elvégzése csak több lépésben lehetséges a vizsgálandó érterület nagysága miatt (7. ábra). Az MR-berendezések ugyanis maximálisan csak 40–50 cm-es területet „látanak”, a teljes perifériás artériás rendszer lefedéséhez alkattól függően két-három mérés szükséges. Az egyszerre vénásan beinjektálható kontrasztanyag mennyisége azonban korlátozott. Lényegesen költségkímélőbb megoldás az ún. bóluskövetéses technika. Az artériás kontrasztos fázis követése gyors egymás utáni asztalléptetéssel történik, hasonlóan a hagyományos angiográfiában is ismert módszerhez (5). Az asztalléptetés során a vizsgált személy ha kismértékben is, de elmozdulhat, ami a szubtrakciós képeken okozhat műterméket. A distalisabb régiókban már nagy lesz a szöveti halmozás is, rontva a kontrasztviszonyokat. A vénás struktúrák megjelenése zavaró összevetüléseket eredményezhet. A vizsgálandó érterület jelviszonyainak jó ábrázolásához



7. ábra: Alsó végtagi angiográfia két lépésben. A jobb arteria iliaca communis elzáródott, multiplex stenotizáló arterioscleroticus folyamat figyelhető meg

megfelelő felületi tekercs alkalmazása szükséges. Testtekercs használatával romlik a felvételek minősége, csökken a jel-zaj viszony. Az angiográfiás képek azonban diagnosztikusan értékelhetőek maradnak (6).

Pulmonalis erek

A lobaris és segmentalis pulmonalis artériák emboliájának kimutatásában a kontrasztanyag 3D MRA érzékenysége 85–100% közötti értéket mutat az irodalmi adatok alapján, a specificitás pedig 95–100% között mozog (4, 17). Subsegmentalis artériák embolizációja esetén azonban valamelyest szerényebb a diagnosztikus megbízhatóság. A módszer a CT-angiográfiához hasonló pontosságú az emboliák kimutatásában. A tüdőszövet ábrázolhatósága MR-képkötővel azonban rosszabb a CT-vizsgálathoz képest. Kisebb parenchymás infarctusok megítélésére a CT érzékenyebb módszer. Arteriovenosus malformációk esetén az általában nagyobb kaliberű ellátó és drenáló erek jól feltérképezhetők az MR-angiográfiával. Fistulák esetében az artériás és vénás rendszer közötti shunt jól ábrázolható (7).

A MIP rekonstrukciók pedig segítséget jelenthetnek a sebészi terv preoperatív felállításában. Pulmonalis szekvesztráció esetén az ellátó artériás érhálózat megjelenítése a diagnózis egyik fő szempontja, mely ugyancsak jó minőségben biztosítható a módszerrel.

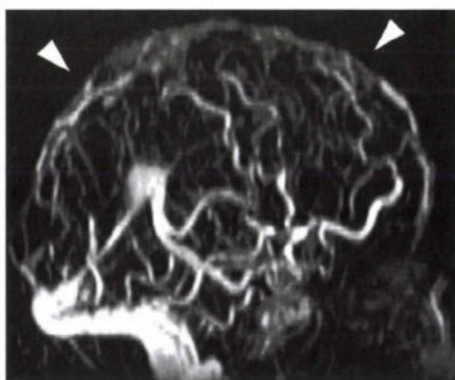
1. táblázat: A Kaposvári Egyetem Diagnosztikai Intézetében elvégzett 3D kontrasztanyag MR-angiográfiák. A technikailag sikertelen vagy korlátozott minőségű vizsgálatokat nem vettük figyelembe az értékelésnél

Vizsgált régió	Vizsgálati szám				
	technikailag sikeres	technikailag sikertelen	korlátozott minőségű	negatív lelet	pozitív lelet
Artériás	77	2	4	22	55
supraaorticus erek	25	1	2	3	22
pulmonalis erek	9	–	–	4	5
aorta	21	–	1	6	15
visceralis erek	15	–	–	7	8
alsó végtag	7	1	1	2	5
Vénás	5	–	1	2	3
intracranium	4	–	–	2	2
flebográfia	1	–	1	–	1

Vénás rendszer

Az intravénás befecskendezés helyétől számítva a proximális vénák az első passzázs alkalmával is vizsgálhatók az artériás fázis előtt. A megfelelő időzítés itt is fontos, mert most az artériák megjelenése okozhat zavaró képet. Így a hagyományos röntgenkontraszt-vizsgálatokhoz hasonlóan vena cava superior és inferior, illetve végtagi vénás felvételek készíthetők. Természetesen cubitalis vénás befecskendezés esetén a recirkuláció során megjelenő, a vénákat kitöltő kontrasztanyagpasszázs is használható venográfiára, de a képkontraszt rosszabb lehet. Ennek oka a már említett szöveti háttér halmozás, valamint az artériás struktúrák zavaró hatása. Az alsó végtagi vénás MR-angiográfiák gyakorlati jelentősége csekély a színes Doppler-UH-vizsgálatok, illetve a manapság már ritkábban alkalmazott röntgenflebográfia mellett (3). A portalis rendszer, illetve vena inferior thromboticus folyamatainak, valamint tumorok esetében a makroszkópos invazivitás megítélésében érzékeny módszer a kontrasztos MRA (10). Természetesen a rutin hasi vizsgálatok szekvenciákkal együtt kell alkalmazni a módszert.

Az intracranialis sinusok vizsgálatában előny a PC- és TOF-technikákkal szemben, hogy áramlási műtermékek nem zavarják az értékelhetőséget, a sinus thrombosisok nagy biztonsággal megítélhetők (8. ábra).



8. ábra: Sinus sagittalis superior thrombosis. A normális viszonyok között telődő sinus nem ábrázolódik

Saját eredmények

A Kaposvári Egyetem Diagnosztikai Intézetében 1999. augusztus 17. és 2001. augusztus 28. között 89 kontrasztanyag MR-angiográfiás vizsgálatra került sor.

A leggyakrabban előforduló vizsgálat a supraaorticus erek, az aorta és az arteria renalisok angiográfiája volt. Technikailag 2 vizsgálat volt sikertelen, 5 pedig korlátozott diagnosztikus értékű. Minden esetben a rossz mérési időzítés volt a hiba oka. Ez azonban csak a vizsgálatok bevezetésének kezdeti időszakában volt jellemző. Az angiográfiák közel egyharmadánál nem volt érelváltozás kimutatható. Az 1. táblázat tartalmazza a vizsgálatok paramétereit, valamint a talált negatív és kóros érelváltozások tematikus felsorolását.

Összegzés

A kontrasztanyag MR-angiográfia kiváló noninvaszív diagnosztikai módszer, jó minőségű vascularis képi megjelenítést tesz lehetővé. Térbeli felbontása a hagyományos angiográfiához képest nem sokkal marad el. A jövőben a várható térbeli és időbeli felbontás javulásával a módszer jelentősége még inkább nőni fog. Számos esetben akár ultrahangos vascularis vizsgálattal kiegészítve pontos diagnózis állítható fel, mellőzve a beteg számára megterhelőbb invazív angiográfiát. Az alternatív CT- és hagyományos angiográfiával szemben a vizsgálat nagy előnye, hogy nem használ ionizáló sugárzást. A gadólińiumtartalmú kontrasztanyagok nem nephrotoxikusak, az allergiás reakciók száma lényegesen alacsonyabb a jódtartalmú kontrasztanyagokkal szemben.

A vizsgálat ambulánsan elvégezhető, többször ismételtető. A megfelelő MR-berendezések elérhetősége azonban lényegesen befolyásolja a módszer mindennapos alkalmazhatóságát. A kontrasztanyagos 3D MR-angiográfia ma már a modern vascularis képalkotás eszköztárának egyik fontos eleme.

IRODALOM: 1. *Alfidi, R. J., Masaryk, T. J., Haacke, E. M. és mtsai:* MR angiography of peripheral, carotid and coronary arteries. *Am. J. Roentgenol.*, 1987, 149, 1097-1109. – 2. *Dumolin, C. L., Cline, H. E., Souza S. P. és mtsai:* Three-dimensional time-of-flight magnetic resonance angiography using spin saturation. *Magn. Reson. Med.* 1989, 11, 35-46. – 3. *Gaa, J., Georgi, M.:* Non-invasive imaging of abdominal vascular pathologies. *Eur. Radiol.*, 1998, 8, 507-516. – 4. *Gupta, A., Frazer, C. K., Ferguson, J. M. és mtsai:* Acute pulmonary embolism: diagnosis with MR angiography. *Radiology*, 1999, 210, 353-359. – 5. *Ho, K. Y., Leiner, T., de Haan, M. W. és mtsai:* Peripheral vascular tree stenoses: evaluation with moving-bed infusion-tracking MR angiography. *Radiology*, 1998, 206, 683-692. – 6. *Ho, K. Y., Leiner, T., van Engelshoven, J. M. A.:* Mr angiography of runoff vessels. *Eur. Radiol.*, 1999, 9, 1285-1289. – 7. *Hoffman, U., Schima, W., Herold, C.:* Pulmonary magnetic resonance angiography. *Eur. Radiol.*, 1999, 9, 1745-1754. – 8. *Joarder, R., Gedroyc, W. M.:* Magnetic resonance angiography: the state of the art. *Eur. Radiol.* 2001, 3, 446-453. – 9. *Johansson, L. O., Ahlström, H. K.:* Correlation between dose rate and T1 in blood at Gd-enhanced MR angiography. *Acta Radiol.*, 1998, 39, 579-582. – 10. *Kreft, B., Strunk, H., Flacke, S. és mtsai:* Detection of thrombosis in the portal venous system: comparison of contrast-enhanced MR angiography with intrarterial digital subtraction angiography. *Radiology*, 2000, 216, 86-92. – 11. *Lahrech, H., Briguet, A., Graveron, D. és mtsai:* Modified stimulated echo sequence for elimination of signals from stationary spins in MRI. *Magn. Reson. Med.*, 1987, 5, 196-200. – 12. *Laub, G., Gaa, J., Drobniitzky, M.:* Magnetic resonance angiography techniques. *Electromedica*, 1998, 66, 68-75. – 13. *Leclerc, X., Martinat, P., Godefroy, O. és mtsai:* Contrast-enhanced three dimensional fast imaging with steady-state precession (FISP) MR angiography of supraortic vessels: preliminary results. *Am. J. Neuroradiol.*, 1998, 19, 1405-1413. – 14. *Lee, J. J., Chang, Y., Tirman, P. J. és mtsai:* Optimizing of gadolinium-enhanced MR angiography by manipulation of acquisition and scan delay times. *Eur. Radiol.*, 2001, 11, 754-766. – 15. *Levy, R. A., Maki, J. H.:* Three-dimensional contrast-enhanced MR angiography of the extracranial carotid arteries: two techniques. *Am. J. Neuroradiol.*, 1998, 19, 688-690. – 16. *Martos J., Petersen D., Szabó A. és mtsai:* Az intrakraniális aneurizmák háromdimenziós "time-of-flight" MR-angiográfiaja: lehetőségek és korlátok. *Magy. Radiol.*, 1994, 68, 82-87. – 17. *Meaney, J. F., Weg, J. G., Chenevert, T. L. és mtsai:* Diagnosis of pulmonary embolism with magnetic resonance angiography. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 336, 1422-1427. – 18. *Melhem, E. R., Caruthers, S. D., Faddoul, S. G. és mtsai:* Use of three-

dimensional MR angiography for tracking a contrast bolus in the carotid artery. *Am. J. Neuroradiol.*, 1999, 20, 263-266. – 19. *Metens, T., Rio, F., Balériaux, D. és mtsai:* Intracranial aneurysms: detection with gadolinium-enhanced dynamic three-dimensional MR angiography – initial results. *Radiology*, 2000, 216, 39-46. – 20. *Prince, M. R., Narasimham, D. L., Stanley, J. C. és mtsai:* Breath-hold gadolinium-enhanced MR angiography of the abdominal aorta and its major branches. *Radiology*, 1995, 197, 785-792. – 21. *Prince, M. R.:* Gadolinium enhanced MR aortography. *Radiology*, 1994, 191, 155-164. – 22. *Prince, M., Narasimham, D. L., Jacoby W. T. és mtsai:* Three dimensional gadolinium-enhanced MR angiography of the thoracic aorta. *Am. J. Roentgenol.*, 1996, 166, 1387-1397. – 23. *Randoux, B., Marro, B., Koskas, F. és mtsai:* Carotid artery stenosis: prospective comparison of CT, three-dimensional gadolinium-enhanced MR, and conventional angiography. *Radiology*, 2001, 220, 179-185. – 24. *Reimer, P., Landwehr, P.:* Non-invasive vascular imaging of peripheral vessels. *Eur. Radiol.*, 1998, 8, 858-872. – 25. *Repa I., Berényi E., Bogner P.:* Az MR-angiográfia (MRA) helye az agyérbetegségek diagnosztikájában. In *Stroke kézikönyv.* Szerk.: Nagy, Z. Springer, Budapest, 1999, 196-201. old. – 26. *Repa I., Bogner P., Papp E. és mtsai:* Az MR-angiográfia metodikája és lehetőségei a carotis- és a vertebrobasilaris rendszer vizsgálatában. *LAM*, 1995, 5, 312-320. – 27. *Schoenberg, S. O., Bock, M., Knopp, M. V. és mtsai:* Renal arteries: optimization of three-dimensional gadolinium enhanced MR angiography with bolus-timing-independent fast multiphase acquisition in a single breath hold. *Radiology*, 1999, 211, 667-679. – 28. *Snidow, J. J., Johnson, M. S., Harris, V.J. és mtsai:* Three-dimensional gadolinium enhanced MR angiography for aortoiliac assessment plus renal artery screening in a single breath hold. *Radiology*, 1996, 198, 725-732. – 29. *Tsuchiya, K., Katase, S., Yoshino, A. és mtsai:* MR digital subtraction angiography of cerebral arteriovenous malformations. *Am. J. Neuroradiol.*, 1999, 21, 707-711. – 30. *Vivian, S. L., Doug, J., Martin, G. és mtsai:* Gadolinium-enhanced MR angiography: artifacts and pitfalls. *Am. J. Roentgenol.*, 2000, 175, 197-205. – 31. *Vörös E., Barzóc P., Szentgyörgyi R. és mtsai:* Az MR-angiográfia, a CT-angiográfia és a digitális subtractió angiográfia helye az intracranialis aneurizmák diagnosztikájában. *Ideggy. Szle.*, 1998, 51, 389-394. – 32. *Wetzel, S. G., Haselhorst, R., Bilecen, D. és mtsai:* Preliminary experience with dynamic MR projection angiography in the evaluation of cervicocranial steno-occlusive disease. *Eur. Radiol.*, 2001, 11, 295-302.

(P. Nagy Zoltán dr., Kaposvár, Pf. 16. 7400)

MEDICINA Könyvkiadó Rt.

1054 Budapest, Zoltán utca 8.
Levél cím: 1245 Budapest, 5. Pf. 1012
Telefon: 312-2650 Fax: 312-2450
E-mail: medkiad@mail.axelero.hu
Honlap: www.medicina-kiado.hu

Kereskedelmi osztály

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



Márkaboljtjaink

Medicina Könyvesbolt
1091 Budapest, Üllői út 91/A Telefon: 215-3786, 215-9618

Medicina Olvasószalon
1091 Budapest, Üllői út 89/C Telefon: 216-0596

Semmelweis Egyetem
Nagyvárad téri Elméleti Tömb
Zsibongó
1089 Budapest, Nagyvárad tér 4. Telefon: 210-2930/6447

Medicina Könyvesbolt
4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. Telefon: (52) 411-600/5967

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

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

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

● ● ● **Fraxodi**[®]
nadroparin kalcium injekció

**A mélyvénás
trombózis
terápiájára**

**A tromboembólia
profilaxisára**

Fraxiparine[®]
nadroparin kalcium injekció

sanofi~synthelabo

1045 Bp. Tó u. 1-5, tel.: 370-0805, fax: 369-1390
További információ: lásd az alkalmazási előíratot

A vénás thromboemboliák megelőzéséről és kezeléséről tartott konszenzus konferenciák tapasztalatai

István Lajos dr.¹, Rák Kálmán dr.², Losonczy Hajna dr.³ és Blaskó György dr.⁴

Vas megyei Markusovszky Kórház Szombathely (főigazgató főorvos: Lakner László dr.)¹
 Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Udvardy Miklós dr.)²
 Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Mózsik Gyula dr.)³
 Szent Imre Kórház, Budapest (főigazgató főorvos: László Imre dr.)⁴

A vénás thromboemboliák korszerű megelőzése, felismerése és kezelése érdekében a kórházi és házi orvosoknak edukációs programot dolgoztak ki. Ennek keretében a kórházi konszenzus konferenciáknak meghatározóan fontos szerepe volt. 1996 és 2002 között 64 hazai kórházban rendeztek a vénás thromboemboliák megelőzésében érdekelt szakmák képviselőinek előadásából álló továbbképző jellegű konszenzus konferenciákat, amelyeken több mint 10 000 kórházi és házi orvos vett részt. Az addigi gyógyszerismeretű előadásokkal ellentétben, a „disease management” elveit követve, a kérdéskör teljes klinikai áttekintése volt a cél. Ily módon nemcsak új diagnosztikai, terápiás és profilaktikus módszereket ismertettek, hanem új kórtani felfogáson alapuló szemléletet is sikerült kialakítani. A konferenciák hatására mind az egyes kórházakban, mind országosan csökkent a vénás betegek halálózása és a vénás thromboemboliák gyakorisága. A helyi interdiszciplináris továbbképző fórumként működő konszenzus konferenciákat a Magyar Thrombosis és Haemostasis Társaság és a hazai haemostasis műhelyek (Budapest, Debrecen, Pécs, Szombathely) támogatták. A vénás thromboemboliák megelőzésére és kezelésére kialakult elvek és módszerek modellértékűek, ezért a továbbiakban az artériás thrombosisokra is adaptálhatók.

Kulcsszavak: vénás thromboembolia, rizikófaktorok, thrombosisprofilaxis, disease management, konszenzus konferencia, interdiszciplináris fórum

Experiences of consensus conferences on prevention and treatment of venous thrombolism. An education program for hospital physicians and family doctors including up to date knowledge on diagnosis, prevention and treatment of venous thromboembolism has been elaborated, chiefly within the framework of hospital consensus conferences. Postgraduate consensus meetings led by representatives of specialities interested in prophylaxis of venous thrombosis have been held in 64 hospitals all over the country during the years 1996 to 2002, with a total number of more than 10.000 doctors working in hospital or general practice. In contrast to descriptive reports offered so far on drugs, the aim was a comprehensive clinical review of the problem, according to the principle of „disease management”. By this way not only new diagnostic, therapeutic and prophylactic methods were presented but we managed to shape a new attitude based on new pathophysiological findings. As a result of the conferences the incidence and mortality of venous thromboembolism has decreased both on hospital and national levels. The consensus meetings acting as local interdisciplinary postgraduate forums have been supported by the Hungarian Thrombosis and Haemostasis Society and the haemostasis workshops of the country (Budapest, Debrecen, Pécs, Szombathely). Shaping the principles and methods for prophylaxis and therapy of venous thromboembolism can be regarded as a model which can subsequently be adapted to the problems of arterial thrombosis as well

Key words: venous thromboembolism, risk factors, prophylaxis, disease management, consensus conference, interdisciplinary forum

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Előzmények

Rövidítések: AMI – akut myocardialis infarctus; LMWH = kis molekulatömegű heparin; MVT = mélyvénás thrombosis; VTE = vénás thromboembolia; PE – pulmonális embolia

A frakcionált, kis molekulatömegű heparin (LMWH) készítményekkel a vénás thromboemboliák megelőzésében a 90-es évek elején döntő fordulat következett.

zett be. Az eddig használt Na-heparinhoz képest sokkal egyszerűbben és biztonságosabban, a beteg és az orvos számára sokkal kényelmesebben és elviselhetőbben lehetett ezeket az LMWH-készítményeket alkalmazni. Rövidesen kiderült, hogy mindezen előnyökön túlmenően sokkal ritkábbak a szövődmények (elsősorban a heparin által indukált thrombocytopenia). Az aPTI-hez illesztett Na-heparinnal ellentétben az LMWH kórházon kívül is alkalmazhatóvá vált, ami később az öninjekciózás bevezetéséhez vezetett (2, 7, 9, 10).

A hirtelen megnövekedett ismeretanyagot hagyományos módon, továbbképzéseken, referálókon és ún. gyógyszerismertető előadásokon igyekeztünk továbbadni. Kiderült, hogy a 90-es években az egyre növekvő számú gyógyszer mellett nem lehetett az LMWH-k iránt a kellő érdeklődést elérni. Ha a thromboemboliák kérdésköréből kiemelten csak egy új gyógyszerrel foglalkozunk, akkor az nem hoz szemléletváltozást és gyakorlati eredményeket. A thromboemboliákról szóló közleményekben túlzottan sok volt az elmélet, túl kevés a klinikai tapasztalat, az LMWH-k alkalmazásában érintett szakmák orvosait a korábbi módon nem sikerült meggyőzni, szakmailag „érdekelte” tenni.

Új feladat – új koncepció

Ebben az időben került sor a thromboemboliával foglalkozó első külföldi konszenzus konferenciákra, amelyek ajánlásaira mindenütt felfigyeltek, ahol az irodalmat követték. A hagyományos előadások várt eredményeinek elmaradása miatt olyan új módszert kerestünk, amely

- a kérdés teljes klinikumát képes összefoglalni és áttekinteni,
- új módszerek és eljárások gyakorlati megvalósításához teremt alapot,
- nem csak az irodalmi ismeretek egyszerű továbbadására törekszik,
- nem „felülről”, nem adminisztratív eszközökkel, hanem
- a helyi lehetőségeket alapul véve közmegegyezéshez vezet,
- a vénás thromboemboliák korszerű megelőzéséhez, felismeréséhez és kezeléséhez egységes szemléletre épülő egységes gyakorlat kialakítására törekszik.

A fentiekben vázolt célok megvalósításához a klinikai problémák egészét áttekintő új koncepciót az ún. „disease management”-et és a közmegegyezésen alapuló „konszenzus konferenciák” módszerét vettük be (1. ábra).

A konferenciákon részt vevő hallgatók és előadók számából egyrészt beigazolódott, hogy ily módon jelentősen megnőtt az érdeklődés, másrészt döntően nőtt az aktívan (előadásokkal) közreműködők köre. 1996 és 2002 között a legnagyobb és legfontosabb 64 hazai kórházban került sor a vénás thromboemboliák felismeréséről, kezeléséről és megelőzéséről ren-

dezett konszenzus konferenciára, amelynek révén több mint 10 000 orvoshoz jutottak el az új szemléletből adódó új ismeretek (5). Az alábbiakban e munka módszereit, szervezetét és előnyeit ismertetjük.

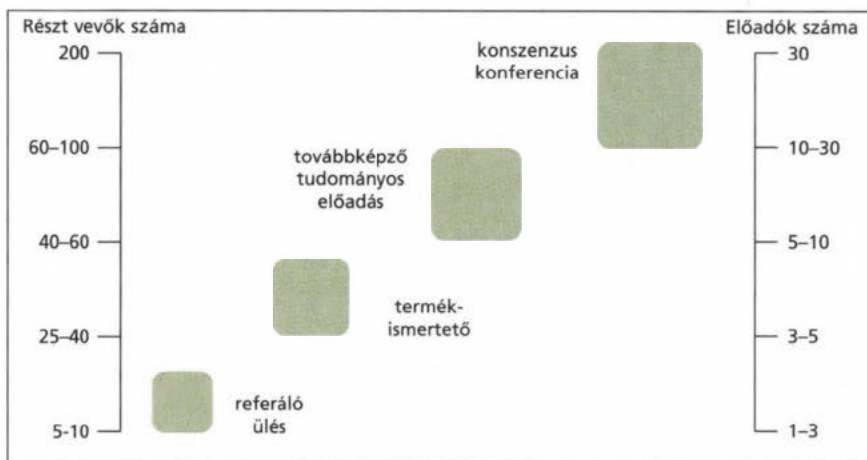
Új koncepció – új módszer

A cél az volt, hogy a rendezvények a thromboemboliák klinikumának teljességéről nyújtsanak áttekintést. Ennek érdekében a bevezető előadás az e téren bekövetkezett változásokat összegezte, és felvázolta, hogy milyen részletkérdésben miért kell konszenzusra jutni. Ezt követően előbb egy epidemiológiai előadás mutatta be, hogy népbetegségről van szó (megjelölve helyét a morbiditásban és a mortalitásban), majd egy kórtani áttekintés hangzott el a vénás thromboemboliáról, mint egységes kóreredetű klinikai tünetegyüttesről, amely egységes értelmezést, megelőzést és kezelést tesz indokolttá. Külön előadás foglalkozott az általános rizikótényezőkkel (a szakmánkénti rizikófaktorokat a szakmák képviselői ismertették) és a prognosztikailag és a terápiás teendők miatt fontos rizikó kategóriákkal, hangsúlyozva, hogy a thromboemboliák rizikódependens állapotok (2. ábra).

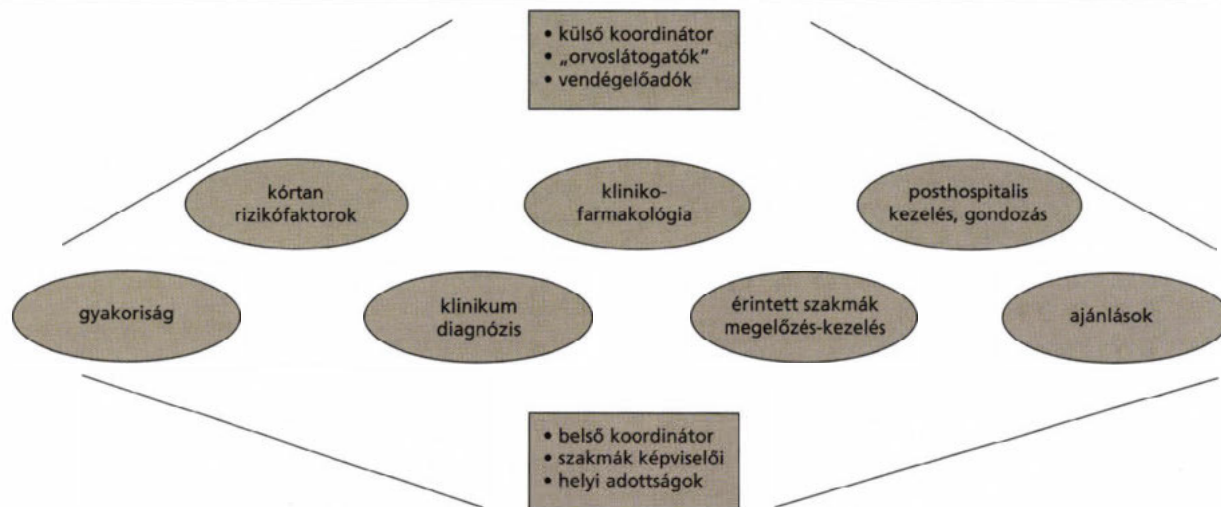
Ezen első blokk után a diagnosztikai előadások következtek, klinikai és képalkotó diagnosztikai eljárásokról, laboratóriumi vizsgálati lehetőségekről (ezek sorában kitüntetett helye volt a D-dimer-meghatározásnak). Közmegegyezés született abban is, hogy a műszeres vizsgálat a diagnózis nélkülözhetetlen része. Abban is egységes vélemény alakult ki, hogy a gyakorlatban a phlebographia elvesztette korábbi egyedülálló és meghatározó szerepét, mert jártas vizsgáló esetén az ultrahang-diagnosztika – főleg a térdhajlattól a medencéig terjedő vénákban – megbízható nem invazív eljárás, amely alkalmas a thrombus helyének, nagyságának és a fennmaradó áramlásnak a regisztrálására is; esetenként ismételtető és ezzel a folyamatot követhető. A szakmánkénti terápiás előadásokat a heparinkérdésben bekövetkezett változásokról szóló áttekintés vezette be, majd a sebészeti (operatív) és belgyógyászati szakmák képviselői következtek.

Előbbiekben a perioperatív profilaxis, utóbbiakban a kardiológia, a stroke és a belgyógyászati immobilizáció kapott hangsúlyt. Több helyen külön előadás foglalkozott a prehospitális thrombolysis lehetőségeivel és eredményeivel (AMI-ban). A poszt-hospitális ellátás és a gondozás külön előadásban szerepelt. Mindenütt gyógyszerész összegezte az antithrombotikus gyógyszerek kórházi alkalmazásának alakulását, ezen belül a Na-heparin, a Ca-heparin és a frakcionált (LMWH) heparin készítmények felhasználását. A konferencia második részében a helyi gyakorlat kérdései kerültek megvitatásra, közülük a non-stop végzett haemostaseológiai laboratóriumi vizsgálatok, a CT és több helyen már a spirál-CT elérhetősége, és a thrombolysis kivitele szerepelt a leggyakrabban (5, 6).

- epidemiológia, kórtan
- rizikótényezők, kategóriák
- képkötő diagnosztika
- laboratóriumi vizsgálatok
- gyógyszerek farmakológiája
- profilaxis, terápia szakmánként
- prae- és posthospitális ellátás



1. ábra: Konszenzus konferencia



2. ábra: A disease management koncepció tematikai felépítése a vénás thromboemboliákról tartott konszenzus konferencián

A konszenzus konferencia – helyi interdiszciplináris fórum

A műtéti és a belgyógyászati szakmák teljes körű részvételével a konferenciák olyan interdiszciplináris helyi fórumokká váltak, amire a kórházak gyakorlatában addig alig volt példa. Többoldalú megközelítéssel sikerült a vénás thromboemboliákkal kapcsolatos helyi feladatokat egységesen értelmezni, és az egységes gyakorlat alapelveit is tisztázni. Ezekben az elhatározásokban egyidejűleg érvényesült az egyes szakterületek speciális igénye (pl. az anti-thromboticus kezelés műtét előtti megkezdése és műtét utáni tartama) és a haemostaseologia érdekei (a készítmények megválasztása, adagolása, a heparinról kumarinra átállítás módszere).

A mondanivaló és a követelmények megfogalmazásakor nem az irodalmi ismeretek (a „wissen”) felsorolása volt a cél, hanem annak összegezése, ami mindabból a helyi adottságok révén megvalósítható (a „können”).

A fórum helyi jellegét az előadók és az orvoslátogatók helyi ismeretei (vizsgáló és gyógyító eljárások kivihetősége, költségkihatásai) biztosították. A konferenciák előkészítése és lefolyása előtérbe helyezte a vénás thromboemboliákban érdekelt szakmák interdiszciplináris együttműködését. Beigazolódott, hogy az e téren végbement paradigmaváltások (javallatok, készítmények, adagolás, laboratóriumi vizsgálatok, házi orvosok bevonása stb.) által támasztott követelmények közmegegyezéssel sokkal eredményesebben valósíthatók meg, mint rendeletileg vagy írásos utasításokkal. Mindebben szerepe volt annak, hogy az előadók szakmájuk képviselőiként

beszéltek, ehhez szakmai kompetenciaérzésük volt, egyéni és szakmai presztízszük éppen abban a körben nőtt, ahol dolgoznak.

A konferenciák előnyei és korai eredményei

A hazai egészségügy helyi intézményei a konferenciák időszakában nehéz, sok helyen válságos helyzetben voltak. Éppen ezért fontos előnynek és eredménynek kell tekinteni, hogy a legtöbb helyen sikerült egy adott kérdést „kórházi közügyé” tenni, aminek sikere kedvezően hatott az egész kórház hangulatára, és ezen túlmenően (a helyi tv és újságok révén) a kórház iránti bizalomra, a kórházban folyó betegellátás megbecsülésére is. Az is egyfajta „megméretésként” hatott, hogy az adott szakterület orvosai közül ki vállalta az előadást. Számos helyen addig „alig ismert” fiatalokra terelődött a szakmai figyelem. A kórház belső fejlődésére kedvező hatással volt az a törekvés, hogy az együtt elhatározott teendők helyi módszertani ajánlások formájában megjelenjenek (1. táblázat).

1. táblázat: A Magyar Thrombosis és Haemostasis Társaság konszenzus nyilatkozata a thromboemboliák megelőzésére és kezelésére

1. § A vénás thromboemboliák megelőzésének szükségessége
2. § Rizikó kategóriák meghatározása
3. § Rizikófaktorok
4. § A specifikus rizikófaktorok szűrése
5. § Profilaxis szakterületek szerint (sebészet, urológia, nőgyógyászat, szülészet, idegsebészet, ortopédia, belgyógyászat)
6. § A mélyvénás thrombosis és a pulmonalis embolia kezelése
7. § A felületes thrombophlebitis kezelése
8. § Atherothrombotikus betegségek kezelése
9. § Neuraxiális érzéstelenítés
10. § Csecsemő- és gyermekgyógyászat
11. § Kuminkezelés mellett tervezett műtét
12. § Heparin által indukált thrombocytopenia

A vénás thromboemboliák megelőzéséről és kezeléséről szóló magyar konszenzus nyilatkozat számos megelőző hazai tudományos fórumon kialakult állásfoglalás alapján – a hazai és a nemzetközi irodalmat és ajánlásokat messzemenően figyelembe véve – az 1998-ban Bükkföldön megtartott nemzeti konszenzus konferencia előadásai és vitája alapján született meg (1). Megfogalmazásában a thrombosis foglalkozó legnevesebb és legtapasztaltabb hazai szakemberek vettek részt. Tartalma, szerkezeti felépítése, tömörsége és a gyakorlatnak szóló konkrét leírásai alapján egyenértékű az európai (nagy részt szakmai társaságok által kiadott) hasonló ajánlásokkal. Méltán vált a thrombosis korszerű megelőzése és kezelése érdekében folytatott – szerteágazó és sokféle – hazai törekvések és az elért eredmények alapjává. A második kiadás jól igazodik az időközben megváltozott hazai és nemzetközi igényekhez és fejlődéshez (4).

A nemzeti konszenzus nyilatkozat elkészülte megkönnyítette a helyi teendők megfogalmazását.

A helyi előadók számára a konferencia munkájában történő részvétel a „tanítva tanulás”, tehát az önképzés legmagasabb formáját jelentette, hiszen önként vállalt „naprakésztséget”, másrészt az olvasottak egyféle rendszerezését kívánta meg. Nagy lélektani előnyt jelentett, hogy mindezt nem kötelezően, adminisztratív rendeletekkel, „felsőbb utasításra” végezték, hanem jól értelmezett szakmai érdekből, szakmaszeretettől indítva, önként vállalt feladatként. A konferenciákon részt vevő egy-két vendég-előadó nemcsak az elismert szakember „külső kontrollját” jelentette, hanem egyidejűleg a személyes kapcsolatteremtés és a konzultáció lehetőségét is. 3–5 év távlatából a konferenciák hatásai maradóan bizonyultak, döntő fordulat következett be a thromboemboliák megelőzésében, az MVT-k gyakoriságában, az ellátás szakszerűségében (2. táblázat).

2. táblázat: Vénás betegségek halálózása Magyarországon

Év	Esetszám (100 000 főre)
1990	19,8
1991	18,8
1993	14,2
1995	14,2
1996	13,1
1997	12,1
1998	10,8
1999	10,5

A thrombosis kérdésben bekövetkezett hazai fordulat szempontjából meghatározóan fontos volt Molnár, Sándor, Acsódy közleménye (8), amelyben az Egészségügyi Világszervezet adatai alapján rámutattak a fejlettebb egészségügyi kultúrával rendelkező országokhoz képest kialakult elmaradásunkra és a vénás betegségek halálózásában elfoglalt nagyon kedvezőtlen korábbi helyünkre (8). Érdemük, hogy epidemiológiai közleményükben mindennek okára és az elvégzendő teendőkre is rámutattak (3. táblázat).

Sándor követte és elemezte a vénás betegségek okozta halálokok európai adatainak alakulását (11). 2001-ben és 2002-ben publikált adatai jól bizonyítják az e téren elért döntő változást – 10 év alatt a ha-

3. táblázat: Mélyvénás thrombosis és pulmonalis embolia – epidemiológia

	USA becsült adatok ¹	Magyar- országon számított adatok	Magyar- országon bejelentett adatok ²	Magyar- országon becsült adatok
MVT	145/ 100 000/év	14 500/év	9130/év	123/ 100 000/év ³
PE	69/ 100 000/év	6900/év	6000/év	50–100/ 100 000/év ⁴

MVT = mélyvénás thrombosis; PE = pulmonalis embolia

¹ Innovation in thrombosis management. Organon-Sanofi-Synthelabo – Paris 2001.

² GYÓGYINFOK – adatszolgáltatás 2002.

³ Pfliegler Gy.: Vénás thromboembolia 2002.

⁴ Losonczy H.: A PE anticoagulans kezelése 2002.

lázolás 18,6%-ról 10%-ra (gyakorlatilag a felére) csökkent, – amiben a vénás thromboemboliák megelőzése érdekében országosan végzett és a fentiekben ismertetett módszereknek meghatározóan fontos szerepük volt. Az 2. táblázatban szereplő adatok egyértelműen bizonyítják, hogy a GYÓGYINFOK által regisztrált MVT-k gyakorisága – az epidemiológiai adatokon alapuló várható számhoz képest – a felére csökkent, a pulmonalis emboliáké azonban lényegében még változatlan (3).

Köszönetnyilvánítás: Köszönjük a Sanofi-Synthelabo managementjének és orvoslátogatóinak, a Magyar Thrombosis és Haemostasis Társaságnak, a Magyar Hematológiai és Transzfúziológiai Társaságnak, a konszenzus konferenciák előadóinak és szervezőinek, a szombathelyi Kórházi Thrombosis Szolgálat tagjainak közreműködését, kiadványok, publikációk kezdeményezőinek, szerkesztőinek, lektorainak segítségét.

IRODALOM: 1. Blaskó Gy., Rák K., Udvardy M. és mtsai: Magyar konszenzus nyilatkozat. Gyógyszereink, 1999, 49, 1-8. – 2. Boda Z., Rák K., Udvardy M. (szerk.): Klinikai hemosztazeológia. 2. kiadás. Springer, Budapest, 2000. – 3. Bordás I.: Adatszolgáltatás a GYÓGYINFOK-nak küldött jelentések alapján. 2002. – 4. István L., Horváth B.: A mélyvénás thrombosis és a pulmonalis embólia. I.-II.-III.-IV. Kórház, 1999, 11, 5., 1999, 12, 2., 2000, 1, 39., 2000, 2, 33. – 5. István L.: A thromboemboliák felismeréséről, megelőzéséről és kezeléséről tartott konszenzus konferenciák tapasztalatai. Transzfúzió, 2001, 34, 21-27. – 6. István L. és Gál Gy. (szerk.): A tromboembólia epidemiológiája, megelőzése, diagnosztikája, kezelése. Transzfúzió különszám 2001, 34, 7-92. – 7. Losonczy H.: A vénás thrombosis epidemiológiája. Transzfúzió, 2001, 34, 15-20. – 8. Molnár L., Sándor T., Acsády Gy. és mtsai: A vénás betegségek mortalitásának feltűnő növekedése Magyarországon. Orv. Hetil., 1997, 138, 2727. – 9. Pfliegler Gy.: Vénás thromboembolia. B+V Kiadó, Budapest, 2002. – 10. Sas G.: Haemostaseologia. Gyakorló orvosoknak. Melania, Budapest, 2001. – 11. Sándor T.: Thrombosisprofilaxis az ezredfordulón. Érbetegségek Suppl. 9, 2001.

(István Lajos dr., Szombathely, Pf. 81. 9701)

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, megismertet az ún. foglalkoztató terápia és a közösségi (elsősorban pszichiátriai) ellátás legújabb, de a gyakorlatban már eredményesen alkalmazott modelljeivel. A harmadik részben szakmák szerinti bontásban ismerkedhetünk meg az adott terület gyakorlati problémáival.

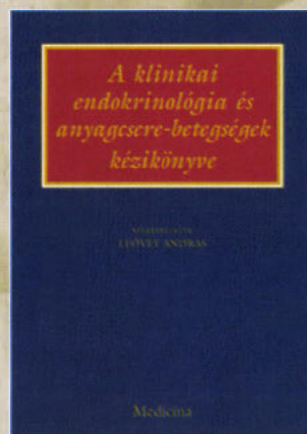
Formátum: 195 x 255 mm Terjedelem: 372 oldal Bolti ár: 3200 Ft

A klinikai endokrinológia és anyagcsere-betegségek kézikönyve

Szerkesztette: Leövey András

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

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



A TÉNYEKEN ALAPULÓ VÁLASZTÁS

Akut koronária
szindrómák kezelése^{1,2,3,4}

CLEXANE

- „Instabil anginában az LMWH hatékonysága azonos (nadroparin, dalteparin) vagy **jobb (enoxaparin)** az intravénás, illetétt dózisú hagyományos heparin-kezelésnél.
- **NSTEMI-ben inkább enoxaparint**, mint frakcionálatlan heparint alkalmazunk, hacsak nem tervezünk CABG-műtétet 24 órán belül („A” szintű evidencia).⁵



1. Cohen M., et al.: A comparison of LMWH with Unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. The New England Journal of Medicine, 1997;337:447-52.

2. Elliott M. Antman et al.: Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave MI. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11B trial. Circulation, 1999;100:1593-1601.

3. Elliott M. Antman, et al.: Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q-wave MI (TIMI 11B-ESSENCE meta-analysis.) Circulation, 1999;100:1602-1608.

4. AHA/ACC Guideline Report 2002.

5. Kardiológiai Útmutató 2003, I./94., II./28.

Cardiovascularis kockázat háziiorvosi praxisok gondozásban nem álló páciensei körében

Jancsó Zoltán dr., Márton Hajnalka dr., Simay Attila dr., Újhelyi István dr. és Ilyés István dr.

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Általános Orvostudományi Kar, Családorvosi Tanszék (tanszékvezető: Ilyés István dr.)

Bevezetés: A cardiovascularis megbetegedések a hazai mortalitási statisztika első helyén állnak. Számos olyan faktor ismert, melyek ezen betegségek kialakulásában rizikótényezőként szerepelhetnek, s együttes fennállásuk esetén a veszélyeztetettség mértéke megsokszorozódik. Az európai és hazai szakmai társaságok ajánlásai kiemelten fontosnak tartják a veszélyeztető tényezők korai feltárását és a cardiovascularis kockázat mértékének becslését, minthogy a bevezetendő intervenció ennek függvénye. **Célkitűzés:** A vizsgálat célkitűzése a cardiovascularis veszélyeztetettség felmérése volt felnőtt, 18 és 60 év közötti panaszmentes, cardiovascularis rizikófaktor(ok), illetve megbetegedés miatt korábban gondozás alatt nem állt populációban, szakmailag elfogadott kockázatbecslési módszer alkalmazásával. **Módszer:** Vizsgálatukban négy megye 48 háziiorvosi praxisa vett részt, összesen 1320 személy beválasztásával. A vizsgálat során célzott anamnézifelvételre, fizikális vizsgálatra és a szénhidrát-, illetve lipidanyagcsere egyes jellemzőinek meghatározására került sor. Majd a rendelkezésre álló paraméterek (életkor, nem, dohányzási szokások, szisztolés vérnyomás, összkoleszterinszint, szénhidrátanyagcsere-állapot) alapján történt meg a résztvevők 10 évre vetített cardiovascularis kockázatának meghatározása. **Eredmények:** A magas és a nagyon magas cardiovascularis kockázattal rendelkezők együttes aránya 12,44% volt a vizsgált populációban (22,59% a férfiak és 4,89% a nők esetében, 17,72% a középkorúak és 0,75% a fiatalok korcsoportjában). A kockázati szintek megoszlása kedvezőtlenebb volt a férfiak csoportjában a nőkéhez viszonyítva ($p < 0,001$), valamint a középkorúak csoportjában a fiatalokéhoz viszonyítva ($p < 0,001$). Az egyes rizikófaktorok megoszlása is hasonló volt: a férfiak és a nők, a középkorúak és a fiatalok dohányzási szokásainak, szisztolés vérnyomásértékének és koleszterinszintjének megoszlásában szignifikáns különbség volt kimutatható, a szénhidrát-anyagcsere eltéréseinek megoszlásában viszont csak a két csoport közötti különbség volt szignifikáns. **Következtetések:** A cardiovascularis rizikótényezők vagy betegségek miatt nem gondozott populációban jelentős mértékű a cardiovascularis veszélyeztetettség. A férfiak veszélyeztetettsége fokozottabb mint a nőké, a középkorúaké, mint a fiatalabb korosztályba tartozóké. Mindezek miatt a preventív jellegű orvos-

Cardiovascular risk among patients of general practices not participating in continuous care. Introduction: Cardiovascular diseases are the first in the Hungarian mortality statistics. Numerous factors are known that may be involved as risk factors in the development of these diseases, and the risk is multiplied when they occur simultaneously. The recommendations of the European and Hungarian professional societies regard the early exploration of these risk factors and the estimation of cardiovascular risk as extremely important, since the intervention to be introduced depends on the extent of the risk. **Methods:** The study was aimed to assess, by using a professionally accepted risk estimation method, the extent of cardiovascular risk in the adult population aged between 18 and 60 years and previously not treated for cardiovascular risk(s) or diseases. 48 family doctors' practices of four counties participated in the study; a total of 1320 individuals were enrolled. During the study targeted recording of medical history, physical examination and the determination of certain parameters of carbohydrate and lipid metabolism were performed. Afterwards the participants' cardiovascular risk was calculated for 10 years, based on the parameters obtained (age, sex, smoking habits, systolic blood pressure, total cholesterol level, status of carbohydrate metabolism). **Results:** Frequency of high and very high cardiovascular risk was 12.44% in the population (22.59% in men and 4.89% in women, 17.72% in middle-aged and 0.75% in younger patients). Distribution of cardiovascular risk levels was less favourable in men than in woman ($p < 0.001$), and in middle-aged patients than in younger ones ($p < 0.001$). The distributions of each risk factors were similar: significant differences were demonstrated in smoking habit, systolic blood pressure and plasma cholesterol between men and women as well as between middle and younger aged patients, however significant difference in alterations of carbohydrate metabolism was found just between middle- and younger aged groups. **Conclusions:** Cardiovascular risk is reasonably high in adult population previously not treated with cardiovascular risks or disease. Distribution of risk levels is less favourable in men than in women, and middle-aged patients compared to younger aged patients. These results show that there is a need for the increase of the frequency of patients'

páciens találkozások gyakoriságát növelni szükséges: ez adhat lehetőséget a rizikófaktorok minél korábbi azonosítására, a fokozott veszélyeztetettség felismerésére és a szükséges intervenció bevezetésére.

Kulcsszavak: cardiovascularis veszélyeztetettség, cardiovascularis rizikófaktorok, cardiovascularis kockázatbecslés

preventive visits to physicians, since this can allow the identification of risk factors as early as possible, the recognition of increased cardiovascular risk and the use of the necessary and adequate intervention.

Key words: cardiovascular endangerment, cardiovascular risk factors, estimation of cardiovascular risk

A hazai mortalitási statisztika első helyén a szív- és érrendszeri betegségek állnak. A szakemberek egyetértenek abban, hogy ezen kedvezőtlen adatok jelentős mértékben a lakosság egészségtelen életmódjára vezethetők vissza. Az egészség a lakosság jelentős hányada esetében nemigen számít értéknek, és az életmódot az egészségtelen táplálkozás, a gyakori dohányzás, a túlzott alkoholfogyasztás, a mozgáshiány és a stressz-szituációk sokasága jellemzi. Ezek a tényezők és következményeik: az elhízás, a magas vérnyomás, a szénhidrát- és lipoprotein-anyagcsere eltérései rizikófaktoroknak tekinthetők a szív- és érrendszeri betegségek kialakulása tekintetében (20). Együttes fennállásuk esetén egymás hatását felerősítik, ennek következtében a veszélyeztetettség mértéke megsokszorozódik. Mindezek miatt a veszélyeztető tényezők feltárása és több rizikófaktor együttes fennállása esetén a veszélyeztetettség mértékének becslése fontos módszer a cardiovascularis betegségek szekunder prevenciójában (2, 11). A veszélyeztetettség felmérése ugyanis lehetőséget ad arra, hogy a bevezetendő intervenció megtervezése a kockázat mértékének függvényében történjék.

Vizsgálatunk célkitűzése az volt, hogy a felnőtt lakosság körében szakmailag elfogadott kockázatbecslési módszert alkalmazva felmérjük a cardiovascularis veszélyeztetettség mértékét.

Módszerek és a vizsgáltak köre

A cardiovascularis veszélyeztetettség felmérésére irányuló vizsgálatban a DEOEC Családorvosi Tanszékének felhívására Északkelet-Magyarország négy megyéjéből 48 háziorvosi praxis vett részt. A praxisokat vezető háziorvosok vállalták a velük előre egyeztetett vizsgálati szempontok betartását, feleltek az adatok hitelességéért és a vizsgálati adatlap pontos kitöltéséért.

A vizsgálatba praxisonként 20–40 fő bevonására került sor a 18 és 60 év közötti panaszmentes, cardiovascularis szempontból nem gondozott populációból. Nem kerülhetek beválasztásra azonban azok, akik cardiovascularis rizikófaktor(ok), illetve cardiovascularis megbetegedés miatt a praxisban már gondozás alatt állottak. A mintavétel módszere az volt, hogy az előző kritériumoknak megfelelő páciensek közül azok és abban a sorrendben kerültek be a vizsgálatba, akik a vonatkozó jogszabályban előírt, ún. „időszakos”, a törzskarton megújításához szükséges orvosi vizsgálatra jelentkeztek háziorvosuknál.

A cardiovascularis veszélyeztetettség becslésére vizsgálatunkban a Joint European Coronary Risk Chartot (9) használtuk, aminek alkalmazásával 10 évre előre vetítve

állapítható meg a cardiovascularis rizikó mértéke. A táblázat alkalmazásához hat paraméter ismerete szükséges: a nem, az életkor, a páciens diabeteses-e vagy sem, dohányzik-e vagy sem, a plazma összkoleszterin-koncentrációja és a szisztolés vérnyomás értéke. Ezen paraméterek meghatározásához célzott anamnéziszfelvételre, fizikális vizsgálatra és az összkoleszterinszint, valamint az éhomi vércukor értékének laboratóriumi meghatározására volt szükség. A paraméterek ismeretében a színkódolt táblázatból leolvasható a tízéves abszolút cardiovascularis rizikóérték (1. ábra). A táblázat által megadott kockázati szintek a következők: alacsony: < 5% enyhe: 5–10% közepes: 10–20% magas: 20–40% nagyon magas: > 40%.

Az anamnéziszfelvétel, illetve a fizikális vizsgálat a háziorvosi rendelőkben zajlott. A vérnyommérés a Magyar Hypertonia Társaság szakmai iránylevele szerint (1), higanys vérnyommásmérővel történt. A nyugalomban végzett három mérés átlagát vettük figyelembe.

A koleszterinszint meghatározása vénás plazmából történt kolorimetriás módszerrel.

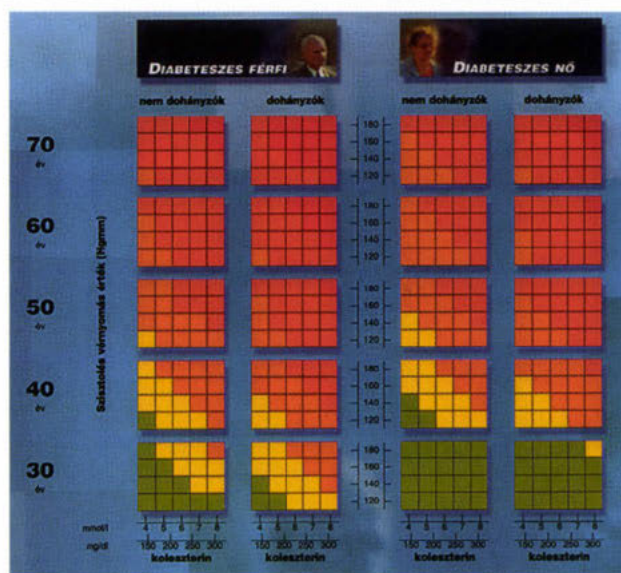
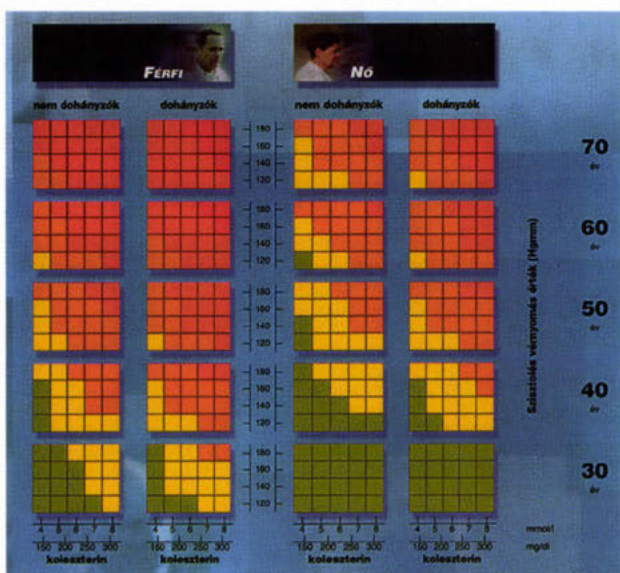
Minden beteg esetében sor került vénás plazmából az éhomi vércukor-koncentráció meghatározására. Amennyiben ennek értéke elérte vagy meghaladta a 6,1 mmol/l értéket, standard orális glukóztolerancia tesztet (OGTT) végeztünk. A kivitelezés és az eredmények értékelése a diabetes diagnózisával és kezelésével foglalkozó módszertani levél ajánlása szerint történt (4). A vércukorszint laboratóriumi meghatározása glukóoxidáz módszerrel történt. A 0' és 120' perces vércukorértékek ismeretében állítottuk fel az emelkedett éhomi vércukor (impaired fasting glucose – IFG), a csökkent glukóztolerancia (impaired glucose tolerance – IGT), illetve a diabetes mellitus (DM) diagnózisát.

A vizsgálatban részt vevő páciensek adatai egyéni adatlapokon kerültek rögzítésre. Ezek alapján történt meg a cardiovascularis rizikó becslése és a további statisztikai adatfeldolgozás. Két csoport adatainak összehasonlítása χ^2 -próbaival történt.

Eredmények

A vizsgálatba összesen 1320 fő került beválasztásra.

A beválasztott páciensek 57,5%-a volt nő és 42,5%-a férfi. A résztvevőket két korosztályba soroltuk: 18–34 év közötti ún. fiatal és 35–60 év közötti ún. középkorú korosztályokba. A vizsgálat résztvevőinek nem és kor szerinti megoszlását az 1. táblázat szemlélteti. A középkorúak több mint kétszer annyian vettek részt a vizsgálatban, mint a fiatal korosztálybeliek. Emiatt a rizikótényezőket és a cardiovascularis kockázatot nem és kor szerint egyaránt elemeztük.



1. ábra: Az európai szakmai társaságok koszorúér-betegségére vonatkozó rizikótáblázata

1. táblázat: A vizsgálatban részt vevők kor és nem szerinti megoszlása

Korcsoportok	Nők (%)	Férfiak (%)	Együtt (%)
18–34 év	239 (58,29)	171 (41,71)	410 (100)
35–60 év	520 (57,14)	390 (42,86)	910 (100)
Összesen	759 (57,5)	561 (42,5)	1320 (100)

Dohányzási szokások

A vizsgálatban részt vevők dohányzási szokásairól egy fő kivételével sikerült értékelhető adatokat nyernünk. Az adatokat a 2. táblázat mutatja. Ezek szerint a páciensek 58,23%-a soha nem dohányzott, 30,25%-uk a felmérés időpontjában is dohányzott és 11,52% volt azoknak az aránya, akik felhagytak ezzel a szenvedélyükkel. A vizsgálatban részt vevő férfiak a nőknél nagyobb arányban vallották magukat dohányzónak, 38,04% szemben 24,51%-al. A férfiak körében a korábban dohányzó, már leszokott páciensek aránya több mint kétszerese volt a női válaszadók csoportjában kapott értéknek, 16,61% szemben a 7,77%-kal. A két nem dohányzási szokásaiban észlelt különbség statisztikailag szignifikánsnak adódott ($p < 0,0001$).

A korcsoportok adatait összehasonlítva a dohányzó arányában nem volt lényeges különbség a fiatalok és a középkorúak között, 32,52% illetve 29,23%, ugyanakkor a 35–60 éves korosztályban a korábban dohányzó, de mára leszokott páciensek aránya majd háromszorosa volt a 18–34 éves korosztály megfelelő csoportjának arányához képest, 14,4% szemben az 5,13%-al.

Emiatt a középkorúakat jellemző megoszlás kedvezőtlenebb, és a korcsoportok dohányzási szokásaiban észlelhető különbség statisztikailag is szignifikánsnak bizonyult ($p < 0,0001$).

Szisztolés vérnyomás

Értékelhető adat 1313 fő esetében érkezett a nyugalomban végzett – három mérés átlagát jelentő – szisztolés vérnyomás értékéről. A szisztolés vérnyomásértékek összesített adatait a 3. táblázat mutatja be. A résztvevők 69,38%-nál ez az érték 140 Hgmm alattinak bizonyult, 319 személy esetében (24,3%-ban) viszont 140–159 Hgmm közötti értéket regisztráltak. A korábban hipertonia miatt nem gondozott populációban 62 esetben (4,72%-ban) 160–179 Hgmm közötti, 21 esetben (1,6%-ban) pedig 180 Hgmm-es vagy a feletti szisztolés értéket mértek.

Nők esetében a páciensek 72,64%-ának volt 140 Hgmm alatti a szisztolés vérnyomása, ez az arány férfiaknál 65% volt. Enyhe hypertóniának megfelelő szisztolés értéket mértek a nők 21,38%-ánál és a férfiak 28,21%-a esetében. 160–179 Hgmm közötti volt a mért érték a nők között 4,38%-ban, a férfiak esetében pedig 5,18%-ban. Súlyos hypertóniának megfelelő, azaz 180 Hgmm-t elérő vagy a feletti szisztolés értéket a nők között 12 páciens esetében (1,59%), míg a férfiaknál 9 esetben (1,61%) mértek. A két nem vérnyomásérték-megoszlása között látható különbség statisztikailag szignifikánsnak adódott ($p < 0,05$).

A 18–34 év közötti korcsoportban a résztvevők 89,9%-ának 140 Hgmm alatt volt a szisztolés vérnyomásértéke. A 35–60 éves korcsoportban ez az arány 60,2% volt. Enyhe hypertóniának megfelelő szisztolés értéket mértek a résztvevő fiatalok 8,62%-ánál és a középkorúak 31,31%-ában. Középsúlyos hypertóniának megfelelő érték volt észlelhető a fiatal korcsoportba tartozók 1,23%-ánál, illetve a középkorúak 6,28%-a esetében. 180 Hgmm, illetve e feletti értéket mértek a 18–34 év közöttiek 0,25%-a esetében, valamint a 35–60 éves korcsoport 2,21%-ánál. A korcsoportokra jellemző vérnyomásérték-megoszlások közötti különbség statisztikailag is szignifikánsnak bizonyult ($p < 0,002$).

2. táblázat: A vizsgálatban részt vevők dohányzási szokásai, nem és korcsoport szerint

Dohányzási szokások	Nők (%)	Férfiak (%)	18–34 év (%)	35–60 év (%)	Együtt (%)
Dohányzik	186 (24,51)	213 (38,04)	133 (32,52)	266 (29,23)	399 (30,25)
Sosem dohányzott	514 (67,72)	254 (45,36)	255 (62,35)	513 (56,37)	768 (58,23)
Leszokott	59 (7,77)	93 (16,61)	21 (5,13)	131 (14,4)	152 (11,52)
Összesen	759 (100)	560 (100)	409 (100)	910 (100)	1319 (100)

3. táblázat: A vizsgálatban részt vevők szisztolés vérnyomásértéke, nem és korcsoport szerint

Szisztolés RR	Nők (%)	Férfiak (%)	18–34 év (%)	35–60 év (%)	Együtt (%)
< 140 Hgmm	547 (72,64)	364 (65)	365 (89,9)	546 (60,2)	911 (69,38)
140–159 Hgmm	161 (21,38)	158 (28,21)	35 (8,62)	284 (31,31)	319 (24,3)
160–179 Hgmm	33 (4,38)	29 (5,18)	5 (1,23)	57 (6,28)	62 (4,72)
≥ 180 Hgmm	12 (1,59)	9 (1,61)	1 (0,25)	20 (2,21)	21 (1,6)
Összesen	753 (100)	560 (100)	406 (100)	907 (100)	1313 (100)

4. táblázat: A vizsgálatban részt vevők összkoleszterinszintje, nem és korcsoport szerint

Koleszterinszint	Nők (%)	Férfiak (%)	18–34 év (%)	35–60 év (%)	Együtt (%)
≤ 5,2 mmol/l	394 (52,39)	250 (44,8)	282 (69,46)	362 (40,04)	644 (49,16)
> 5,2 mmol/l	358 (47,61)	308 (55,2)	124 (30,54)	542 (59,96)	666 (50,84)
Összesen	752 (100)	558 (100)	406 (100)	904 (100)	1310 (100)

5. táblázat: A vizsgálatban részt vevők szénhidrát-anyagcsere státusza, nem és korcsoport szerint

Vércukor	Nők (%)	Férfiak (%)	18–34 év (%)	35–60 év (%)	Együtt (%)
0' VC ≤ 6,0 mmol/l	660 (89,67)	479 (87,25)	390 (97,74)	749 (84,54)	1139 (88,64)
0' VC ≥ 6,1 mmol/l	76 (10,33)	70 (12,75)	9 (2,26)	137 (15,46)	146 (11,36)
Összesen	736 (100)	549 (100)	399 (100)	886 (100)	1285 (100)
OGTT után					
120' VC ≥ 7,8 mmol/l	21 (2,85)	16 (2,91)	0	37 (4,18)	37 (2,88)
120' VC ≥ 11,1 mmol/l	12 (1,63)	1 (0,18)	0	13 (1,47)	13 (1,01)

OGTT = orális glukáztolarencia teszt

Koleszterinszint

A szérum összkoleszterin-értékről, 1310 fő esetében kaptunk adatot az értékek megoszlását a 4. táblázat mutatja be. Az esetek mintegy felében (49,16%) ez az érték 5,2 mmol/l-nek vagy az alatti értéknek, az esetek másik felében 5,2 mmol/l felettinek bizonyult. A női páciensek 47,61%-a esetében, a férfiak 55,2%-nál mértek magasabb összkoleszterinszintet. A koleszterinszintek megoszlásában látható nemek közötti különbség szignifikánsnak adódott ($p < 0,01$). 5,2 mmol/l feletti értéket a 18–34 éves korosztály pácienseinek 30,54%-a esetében, míg a középkorúak 59,96%-ánál sikerült kimutatni. Ez a különbség is statisztikailag szignifikánsnak bizonyult ($p < 0,001$).

Szénhidrát-anyagcsere

Az eredményeket az 5. táblázat mutatja be. Az éhomi vércukorvizsgálat 146 esetben (11,36%) adott 6,1 mmol/l vagy a feletti értéket. Minden ilyen esetben megtörtént az OGTT elvégzése. Ennek során 13 esetben (1,01%) tudtak diabetes mellitust, 37 esetben (2,88%) pedig IGT-t diagnosztizálni. 6,1 mmol/l,

vagy a feletti éhomi vércukorszintet a női páciensek 10,33%-ánál, illetve a férfiak 12,75%-ánál sikerült kimutatni. IGT-t lehetett véleményezni a nők 2,85 és a férfiak 2,91%-ánál, továbbá DM volt a diagnózis a nők 1,63, a férfiak 0,18%-a esetében. A két nemre jellemző adatok közötti különbség – bár DM egy kivétellel csak nők között fordult elő – statisztikailag nem bizonyult szignifikánsnak ($p = 0,08$). A fiatal korcsoportban a páciensek 2,26%-a esetében, míg a középkorú páciensek 15,46%-ánál mutatott az éhomi vércukorszint 6,1 mmol/l vagy a feletti értéket. Minden IGT-nek illetve DM-nek diagnosztizált eset a középkorúak közül került ki. Ennek megfelelően a szénhidrát-anyagcsere eltéréseinek a két korcsoportban észlelt megoszlásában látható különbség statisztikailag is szignifikánsnak adódott ($p < 0,001$).

A becsült tízéves cardiovascularis kockázat

Az adatlapok alapján 1286 fő esetében állt rendelkezésünkre minden paraméter a cardiovascularis kockázatbecslés elvégzéséhez. A kockázati szintek gyakorisága a vizsgált populációban a következő volt: alacsony: 34,37%, enyhe: 24,11%, közepes: 29,08%, magas:

6. táblázat: A vizsgáltak becsült cardiovascularis rizikómegoszlása nemek szerint

A kockázat mértéke	Férfi (%)	Nő (%)
Alacsony (< 5)	127 (23,13)	315 (42,74)
Enyhe (5–10)	113 (20,58)	197 (26,73)
Közepes (10–20)	185 (33,7)	189 (25,64)
Magas (20–40)	119 (21,68)	33 (4,48)
Nagyon magas (> 40)	5 (0,91)	3 (0,41)
Összesen	549 (100)	737 (100)

7. táblázat: A vizsgáltak becsült cardiovascularis rizikómegoszlása életkor szerint

A kockázat mértéke	18–34 év (%)	35–60 év (%)
Alacsony (< 5)	334 (83,5)	108 (12,19)
Enyhe (5–10)	52 (13)	258 (29,12)
Közepes (10–20)	11 (2,75)	363 (40,97)
Magas (20–40)	2 (0,5)	150 (16,93)
Nagyon magas (> 40)	1 (0,25)	7 (0,79)
Összesen	400 (100)	886 (100)

11,82%, nagyon magas: 0,62%. A kockázati értékek megoszlását nemek és életkor szerint is vizsgáltuk.

A 6. táblázat a cardiovascularis kockázat megoszlását nemek szerint mutatja be. A férfiak közül alacsony és enyhe rizikóval rendelkezett a résztvevők összesen 43,71%-a. Ugyanakkor közepes volt a kockázata a férfi páciensek 33,7%-ának, valamint magas rizikójú volt 21,68%-uk. Öt esetben (0,91%) volt a rizikóérték 40% feletti. A női páciensek több mint $\frac{2}{3}$ -ának (69,47%) alacsony vagy enyhe volt a tízéves kockázata, 25,64%-uk esetében a kockázati szint közepes volt. A nők 4,48%-a magas, 3 páciens (0,41%) pedig nagyon magas rizikóval rendelkezett. A két nem rizikóérték-megoszlása közötti különbség statisztikailag szignifikánsnak adódott ($p < 0,001$)

A 7. táblázat a becsült cardiovascularis kockázat életkor szerinti megoszlását szemlélteti. A 18–34 év közötti „fiatal” korosztályban a páciensek 83,5%-ának volt alacsony, további 13%-ának enyhe a tízéves cardiovascularis kockázata. A 400 „fiatal” közül 11-nek (2,75%) közepes volt a kockázati értéke és csupán kettőjüknek (0,5%) volt magas, illetve egyiküknek (0,25%) nagyon magas a rizikószintje. A 35–60 éves korosztályban viszont az alacsony és enyhe kockázati csoportba tartozók aránya együttesen 41,31% volt, és majd ugyanilyen arányban adódott a kockázati szint közepes mértékűnek. Ebben a korosztályban a páciensek 16,93%-ának volt magas és 0,79%-ának nagyon magas a cardiovascularis rizikója. A két korcsoport rizikóérték-megoszlása között talált különbség statisztikailag szignifikáns ($p < 0,001$).

Megbeszélés

A szív- és érrendszeri megbetegedések megelőzésének fontos eszköze a rizikófaktorok feltárása és a szükséges intervenció (életmód-változtatás, gyógy-

szeres kezelés) haladéktalan bevezetése (20). Az alapellátásban az orvos-beteg találkozások lehetőségét adnak a veszélyeztető tényezők egy részének felismerésére, a szükségesnek ítélt laboratóriumi vizsgálatok pedig további rizikófaktorok felismerését teszik lehetővé (11). A veszélyeztető tényezők együttes előfordulása gyakran kimutatható, és széleskörű vizsgálatok igazolták, hogy több rizikófaktor együttes jelenléte esetén a veszélyeztetettség mértéke megsokszorozódik. E felismerés nyomán a veszélyeztetettség mértékének becsülésére különböző pontrendszerek és kockázati táblázatok kidolgozására került sor (2). Ezek a rendszerek a rizikóbecsléshez a páciens nemét, életkorát, a dohányzás tényét, a vérnyomásértékeket, a lipoprotein-anyagcsere és a szénhidrát-anyagcsere jellemzőit veszik figyelembe. Az alapellátásban az európai szakmai társaságok közös ajánlását hazánkban is propagálják (20). Vizsgálatainkban emiatt ezt a kockázatbecslési eljárást alkalmaztuk, ami a nem, az életkor, a dohányzás és a szisztolés vérnyomásérték mellett az összkoleszterinszintet és a diabetes fennállását vagy annak hiányát használja fel. A táblázatos kidolgozás a módszer alkalmazását egyszerűvé teszi (9). A kockázat számszerűsítése lehetőséget ad arra, hogy a bevezetendő intervenciót a kockázat mértékének függvényében válasszuk meg, másrészt motiválhatja a páciens a szükségesnek ítélt életmód változtatás megvalósításában.

Az egyes rizikófaktorok súlya, szerepe a cardiovascularis betegségek kialakulásában különböző.

Nemzetközi felmérések szerint az ischaemiás szívbetegség gyakorisága férfiak esetében a 60 éves életkorig egyenletesen emelkedik, míg nők esetében 50 éves kor után jelentkezik kifejezett emelkedés, és a gyakoriság a 7–8. évtizedre éri el a férfiak prevalenciáját. A nemek közötti különbség háttérben jelentős szerepet tulajdonítanak a menopauza előtti magasabb ösztrogénszint protektív hatásának (5, 12). Vizsgálatunkat mindkét nem esetében két korosztályban: a 18–34 évesek és a 35–60 évesek csoportjában végeztük, s adatainkat nem és kor szerinti bontásban elemeztük.

Az alkalmazott kockázatbecslési módszer külön táblázatot alkalmaz a dohányzók és a nem dohányzók csoportjában. Mára egyértelművé vált, hogy a dohányzás káros hatású a koszorúér-betegség és más atheroscleroticus érbetegségek kockázata szempontjából. Felmérések szerint a nyugati világban a dohányzás felelős az összes megelőzhető halálozás 50%-áért, ezek fele cardiovascularis megbetegedés következménye (3, 15). Egy hazai felmérés adatai szerint 2001-ben Magyarországon a nők 23%-a, míg a férfiak 38,2%-a dohányzott napi rendszerességgel (16).

Vizsgálatunkban a válaszadók 30,25%-a vallotta magát jelenleg is dohányzónak. A férfiak esetében 38,04%, a nők esetében 24,51% volt ez az arány, ami megfelel az idézett országos felmérés eredményeinek. A dohányzási szokásokat korcsoportok szerint vizsgálva megállapítható, hogy a jelenleg is dohányzók aránya közel azonos a fiatalok és a középkorúak csoportjában, ugyanakkor a leszokottak aránya a középkorúak csoportjában majd háromszoros a fiatalok csoportjához képest. Ez tulajdonképpen

bizakodásra adhat okot, ha feltételezzük, hogy a 18–34 év közötti korosztályban a továbbiakban a középkorúaknál tapasztalt mértékű lesz a dohányzásról lemondók aránya.

A kockázatbecslés figyelembe veszi a szisztolés vérnyomás értékét. A hipertónia a felnőtt lakosság 15–25%-át érintő népbetegség (1). Önálló cardiovascularis rizikófaktor, ezt számos epidemiológiai vizsgálat igazolta (17). Ismertté vált továbbá, hogy a hipertóniások körében gyakori az egyéb cardiovascularis rizikófaktorok – diabetes, hyperlipidaemia – előfordulása is, emiatt magas a teljes cardiovascularis kockázatuk (23). Az antihypertensív terápia jelentősen csökkenti a cardiovascularis morbiditást és mortalitást, mint azt a Framingham tanulmány legújabb eredményei is bizonyítják (22). A vérnyomáscsökkentés stratégiájának azonban összhangban kell lennie a teljes cardiovascularis kockázat mértékével (1).

Vizsgálatunkban a résztvevők több mint 30%-ánál haladta meg a szisztolés vérnyomás értéke a 140 Hgmm-t. Közülük a vizsgált összpopuláció majd 5%-a esetében ez az érték a középsúlyos hipertónia definíció szerinti tartományának felelt meg, míg a páciensek 1,6%-ánál 180 Hgmm feletti, azaz a súlyos hipertónia tartományába eső értéket mértek.

A férfiak és nők esetében mért értékek alakulását összevetve megállapítható, hogy a nők csoportjában több mint 7%-kal volt magasabb a 140 Hgmm alatti szisztolés értékkel rendelkezők aránya mint a férfiak körében (72,64% szemben 65%-al). Ez a különbség azonban csak az enyhe hypertóniának megfelelő tartományban realizálódik a továbbiakban (21,38% szemben 28,21%-al), hiszen a középsúlyos és súlyos hypertóniának megfelelő tartományokba eső értékek aránya a két csoportban hasonló volt (4,38%–5,18%, illetve 1,59%–1,61%).

Jelentős különbséget látható a szisztolés vérnyomásértékek megoszlásában, ha a két korcsoport adatait hasonlítjuk össze. A fiatalok csoportjában a páciensek 89,9%-ának volt normális tartományba eső szisztolés vérnyomásértéke, ugyanakkor ez az arány a középkorúak esetében csupán 60,2%-os volt. Feltűnő a különbség a hipertónia mindhárom tartományában a két csoport között, mégis a középkorúak további 31,31%-ának szisztolés értéke az enyhe tartományba esik, és középsúlyos, illetve súlyos hypertóniának megfelelő szisztolés értéket már kisebb arányban, 6,28, illetve 2,21%-ban tapasztalhattunk. Nyilvánvaló ugyanakkor, hogy ezek az értékek egy magát egészségesnek tudó, korábban hipertónia miatt nem gondozott populáció körében igen rossznak minősíthetők, hiszen a középkorúak majd 40%-ánál 140 Hgmm feletti értéket mértünk, és nem csekély a fiatal korcsoportban kóros értékkel rendelkezők több mint 10%-os aránya sem. Ezen adatok azt jelzik, hogy a magasvérnyomás-betegség felismerésében további erőfeszítésekre van szükség, s növelni kell a preventív jellegű orvos-beteg találkozásokat gyakoriságát.

A kockázatbecslés során figyelembe vett további paraméter a páciens koleszterinszintje. Az elmúlt évtizedekben számos tanulmány – Framingham, Seven Countries – igazolta, hogy az emelkedett koleszterinszint a koszorúér-betegség fontos rizikófaktora. A plazma

összkoleszterinszintje és a nemkívánatos koszorúér-esemény kockázata között szoros pozitív összefüggés tapasztalható, amennyiben a koleszterinkoncentráció egy adott szintet meghalad (6,7,18). Az újabb vizsgálati eredményekkel összhangban a jelenleg érvényes ajánlások szerint a szérumszint kóros értéke 5,2 mmol/l alatt van. (1, 21). Bizonyított továbbá, hogy a koleszterinszint csökkentése mérsékli a cardiovascularis veszélyeztetettséget (14, 19, 24).

Figyelemreméltó, hogy vizsgálatunkban a páciensek mintegy felének a szérumszintje meghaladta az 5,2 mmol/l-es határértéket. Ez a rizikótényező tehát önmagában minden második résztvevő esetében negatív irányban befolyásolta a kockázati szintet. A férfiak körében magasabb volt a kóros koleszterinértékkel rendelkezők aránya a nők csoportjához képest (55,2% szemben 47,61%-kal). Szembetűnő az 5,2 mmol/l feletti értékkel rendelkezők arányának különbsége a két korcsoport között: a középkorúak esetében a páciensek majdnem 60%-ánál mértek ilyen értéket, szemben a fiatal korcsoporttal, ahol ez az arány valamivel 30% felett volt. Ezek az arányok két következtetés levonására adhatnak okot. Egyrészt a vizsgált populációban az életkor előrehaladtával emelkedik a magasabb össz-koleszterinszinttel rendelkezők aránya, másrészt a fiatal korosztályból majd minden harmadik páciens cardiovascularis rizikóját megnöveli az emelkedett koleszterinszint.

Az alkalmazott kockázatbecslési eljárás a diabeteses páciensek kockázatát külön táblázat alapján minősíti. A diabetes mellitus mindkét formája (az 1-es és a 2-es típusú egyaránt) a koszorúér-betegség jelentősen fokozott kockázatával jár együtt (8, 13). A betegség önmagában másik három, kockázati szintet meghatározó rizikófaktoralal ér fel (1), illetve jelenléte azzal egyenértékű, amikor a nem diabeteses egyén myocardialis infarctuson esett át (4). Más vélemény szerint diabetes mellitus fennállása esetén a teljes cardiovascularis kockázat megduplázódik, nőknél több mint kétszeresére emelkedik (10).

Felmérésünk során a vizsgált személyek 1%-ánál diabetes mellitus fennállása derült ki, illetve további 2,87%-ánál IGT-t lehetett kimutatni. Nem mutatkozó jelentős különbség a nemek között a 6,1 mmol/l feletti éhomi vércukorértékkel rendelkező páciensek arányát tekintve, ugyanakkor a 13 diagnosztizált diabeteses esetből 12 a nők közül került ki, aminek a véletlenül kívül más magyarázatát nem adhatjuk. Kiemelendő, hogy minden IGT és DM diagnózis a középkorú korcsoportba sorolt páciensek esetében született. Minthogy a páciensek panaszmentesek voltak, hangsúlyozni szükséges a magát egészségesnek tudó, de veszélyeztetettnek tekinthető populáció (a 40 év feletti, a pozitív családi anamnézissel vagy más cardiovascularis rizikófaktoralal rendelkezők stb.) diabetes irányában történő szűrésének jelentőségét.

A teljes tízéves cardiovascularis kockázatra vonatkozó eredményeink a vizsgált populáció számottevő cardiovascularis veszélyeztetettségét bizonyítják, ugyanakkor jelentős különbségekre hívják fel a figyelmet a vizsgált csoportok között. A vizsgálatban részt vevő nők 69,5%-ának alacsony vagy enyhe volt a cardiovascularis kockázata, míg ez a férfiak

43,7%-ára volt csupán igaz. A férfiak 21,7%-ának volt magas a kockázata, ez a nők esetében 4,48%-nak adódott, ami több mint 4-szeres különbségnek felel meg ebben a csoportban.

Amennyiben a két vizsgált korcsoportot hasonlítjuk össze, szintén szembevetendő a különbség. A 18–34 éves korosztály 96,5%-ánál a kockázati szint az alacsony illetve enyhe kategóriába esett, míg a 35–60 éves korosztály esetében csupán a páciensek 41,31%-ánál volt a rizikószint 10% alatti. Közepes kockázati értékkel rendelkezett a középkorúak 40,97%-a, további 16,93%-uk pedig magas kockázatúnak számít. Ugyanakkor 10% feletti kockázati értékkel a fiatal korcsoportba tartozó pácienseknek „mindössze” 3,5%-a rendelkezett.

Ezek alapján elmondható, hogy a vizsgált populációban jóval magasabb volt a cardiovascularis szempontból jelentős veszélyeztetettséggel rendelkezők aránya a férfiak csoportjában mint a nők között. A magát cardiovascularis szempontból egészségesnek tudó populációban pedig a középkorúak majdnem 60%-a közepes vagy ennél magasabb kockázati szinttel rendelkezik. Hangsúlyozandó az is, hogy az egyén szempontjából rendkívül lényeges lehet már fiatal korban felismerni a fokozott veszélyeztetettséget, éppen ezért tartjuk komoly eredménynek azon fiatal korcsoportba tartozó páciensek „kiszűrését”, akiknek kockázati értéke elérte vagy meghaladta a 10%-ot, akkor is, ha statisztikai arányuk mindössze 3,5% volt a csoporton belül.

Végezetül megemlíthető, hogy az alkalmazott kockázatbecslési eljárás egyszerűen elvégezhető, könnyen értelmezhető, használatát ajánljuk mind a rizikószűrések, mind pedig a napi gyógyító munka során.

Köszönetnyilvánítás: A felmérés a tanszék cardiovascularis munkacsoportját alkotó háziorvosok praxisaiban történt.

A szerzők ezúton fejezik ki köszönetüket a tanszék cardiovascularis munkacsoportja felmérésében részt vett háziorvos tagjainak: Balázs Ibolya dr., Bartha Gabriella dr., Benkő Gábor dr., Berbik Ágnes dr., Czibalmos Anikó dr., Dobai Csilla dr., Együd Ágnes dr., Enk Zsuzsanna dr., Erdei István dr., Erdős Éva dr., Fülep László dr., Harkányi Károly dr., Haulik László dr., Hintalan János dr., Horváth József dr., Jakucs Éva dr., Jodál Judit dr., Juhász Endre dr., Juza László dr., Kalló János dr., Kiss Bertalan dr., Kovács Judit dr., Kovács Lajos dr., Kovács Pál dr., Kozma Richárd dr., Lengyel Emőke dr., Magócs Gusztáv dr., Markóczy Éva dr., Müller Erzsébet dr., Nagy Csilla dr., Németh Éva dr., Ormós Emese dr., Palla Sándor dr., Pázsit Mária dr., Pető Éva dr., Simay János dr., Süttő Szilveszter dr., Székely Annamária dr., Szerze Péter dr., Szilvai Mária dr., Szűcs László dr., Tamás István dr., Tarr Magdolna dr., Tisza József dr., Tóth Ildikó Gyöngyi dr., Újhelyi István dr., Várallyay Gyula dr., Zayzon Réka dr.

IRODALOM: 1. A hipertónia-betegség kezelésének szakmai irányelvei. A Magyar Hypertonia Társaság állásfoglalása a Belgyógyászati Szakmai Kollégium jóváhagyásával. Útmutató Kardiológiai

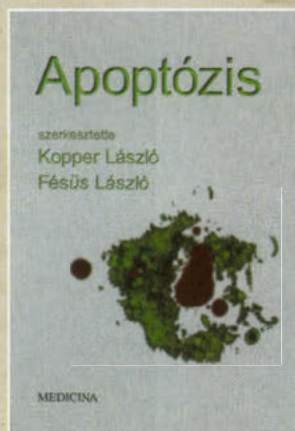
ai Különszám, 2002, 175-231. old. – 2. Anderson, K. M., Wilson, P.W.F., Odell, P.M., és mtsai: An updated coronary risk profile: A statement for health professionals. *Circulation*, 1991, 83, 356-362. – 3. Bartechi, C. E., MacKenzie, T. D., Schrier, R. W.: The human costs of tobacco use (first of two parts). *N. Engl. J. Med.*, 1994, 330, 907-12. – 4. Belgyógyászati Szakmai Kollégium Diabetes Munkabizottsága: A diabetes mellitus kórimézése, a cukorbetegség kezelése és gondozása a felnőttkorban. *Diabetologia Hungarica*, 2002, 1, 49-70. – 5. Brochier, M. L., Arwidson, P.: Coronary heart disease risk factors in women. *Eur. Heart J.*, 1998, 19 (Suppl. A), A45-52. – 6. Chen, Z., Peto, R., Collins, R. és mtsai: Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in a population with low cholesterol concentrations. *Br. Med. J.*, 1991, 303, 276-282. – 7. Davey-Smith, G., Shipley, M. J., Marmot, M. G. és mtsai: Plasma cholesterol and mortality: The Whitehall Study. *JAMA.*, 1992, 267, 70-76. – 8. Haffner, S. M., Mietinen, H.: Insulin resistance implications for type II diabetes mellitus and coronary heart disease. *Am. J. Med.*, 1997, 103, 152-162. – 9. Joint European Coronary Risk Chart. A Novartis kiadása, Budapest, 2001. – 10. Kardiológiai Szakmai Kollégium. A koszorúér-betegség megelőzése az orvosi gyakorlatban. Útmutató Kardiológiai Különszám, 2002, 7-25. old. – 11. Karlócai K., Czuriga I.: A cardiovascularis betegségek kockázatának felmérése. *Lege Artis Medicinae*, 2000, 10, 512-517. – 12. Kelly, D. T.: Disease burden of cardiovascular disease in the elderly. *Coron. Artery Dis.*, 1997, 8, 667-669. – 13. Laakso, M., Lehto, S.: Epidemiology of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Rev.*, 1997, 5, 294-315. – 14. Law, M. R., Wald, N. J., Thompson, S. G.: By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *Br. Med. J.*, 1994, 308, 367-373. – 15. MacKenzie, T. D., Bartechi, C. E., Schrier, R. W.: The human costs of tobacco use (second of two parts). *N. Engl. J. Med.*, 1994, 330, 975-980. – 16. Magyar Gallup Intézet Budapest. Gyorsjelentés az országos lakossági egészségfelmérésről 2001. április. Országos Egészségmonitorozási Program (OLEF 2000). – 17. McMahon, R., Peto, R., Cutler, J. és mtsai: Blood pressure stroke and coronary heart disease. Part 1. Prolonged Differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*, 1990, 335, 765-774. – 18. Neaton, J. D., Blackburn, H., Jacobs, D. és mtsai: Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arch. Intern. Med.*, 1992, 152, 1490-1500. – 19. Pedersen, T. R., Olsson, A. G., Faergeman, O. és mtsai for the Scandinavian Simvastatin Survival Group. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Circulation*, 1998, 97, 1453-1460. – 20. Pyörälä, K., De Backer, G., Graham, I. és mtsai: Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur. Heart J.*, 1994, 15, 1300-1331. – 21. Study Group European Atherosclerosis Society: The recognition and management of hyperlipidaemia in adults A policy statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur. Heart J.*, 1988, 9, 571. – 22. Sytkowski, P. A., D'Agostino, R. B., Berlangier, A. J. és mtsai: Secular trends in long-term sustained hypertension, long-term treatment and cardiovascular mortality. The Framingham Heart Study, 1950 to 1990. *Circulation*, 1996, 93, 697-703. – 23. The Prospective Cardiovascular Münster Study (PROCAM). Prevalence of hyperlipidaemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am. Heart J.*, 1988, 116, 1713-1724. – 24. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation*, 1998, 97, 1440-1445.

(Jancsó Zoltán dr., Debrecen, Nagyerdei krt. 98. 4012 e-mail: jancsoz@yahoo.com)

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

Goethe

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, végrehajtott eseménysorozatokon keresztül valósul meg, a halálreceptoroktól és ligandjaiktól a kaspázkaskádig és tovább. Az apoptózis nem csak a normális egyedfejlődés egyik feltétele, és szabályozott körülmények között a feleslegessé vált sejtek eltávolításának legfontosabb útja, de hibája számos betegség kialakulásában és lefolyásában kulcsszerepet játszik vagy azért, mert elégtelenül, vagy mert fokozottan, de mindenképpen szabálytalanul működik (pl. daganatos betegségek, autoimmun betegségek, neurodegeneratív és kardiovaszkuláris megbetegedések, fertőzések stb.). Érthető, hogy az utóbbiak miatt az apoptózis egyes lépései ma már terápiás célpontnak számítanak. A kutatás ezen a területen is rohamléptekkel halad, így a könyv szerzői is csak arra vállalkozhatnak, hogy a legújabb adatok tükrében bemutassák az apoptózissal kapcsolatos legfontosabb jelenségeket: a sejthalál normális programját, annak egyes betegségekben bekövetkező hibáit és ismeretük felhasználhatóságát a terápia tervezésében. Eközben képet alkothat az olvasó arról, hogy milyen csodálatos logika vezérli a sejtek működését, hogyan függ össze a sejtek szaporodása és pusztulása, és miként lehet a sejt halála az élet záloga.

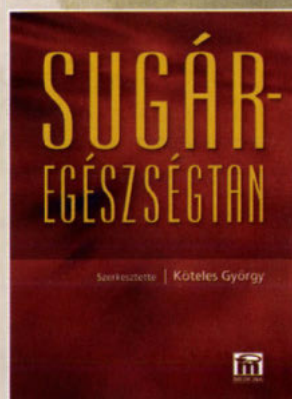
Formátum: 168 × 238 mm Terjedelem: 474 oldal Bolti ár: 4780 Ft

Sugáregészségtan

Szerkesztette: Köteles György

Az alig több mint száz éve megismert természetes és mesterséges sugárzás mára civilizált életünk részévé vált. Ezeket széles körben alkalmazzuk az orvostudományban, az iparban, a kutatásban. Közben a felismert biológiai hatások veszélyei is egyre nyilvánvalóbbá lettek. A könyv ismerteti az emberi környezetben előforduló sugárforrásokat, az ionizáló és a nem ionizáló sugárzások biológiai hatásait. Olvashatunk a sztochasztikus és a determinisztikus biológiai hatásokról, az ionizáló sugárzások fizikai jellemzőiről, a sugárvédelemre vonatkozó jogszabályokról.

Formátum: 168 × 238 mm Terjedelem: 364 oldal Bolti ár: 3600 Ft



MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

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

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

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

A mucosalis lymphocyta-megtelepedés (homing) feltételezett szerepe a gyulladásos bélbetegségek extraintestinalis tüneteinek megjelenésében

Múzes Györgyi dr.

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

Gyulladásos bélbetegségben gyakoriak a különböző szerveket (bőr, szem, ízület, máj) érintő extraintestinalis elváltozások. Míg bizonyos kórformák általában a bélgyulladással párhuzamosan zajlanak, addig néhány megbetegedés idült lefolyású, és független a bélbetegség aktivitásától. Az extraintestinalis gyulladást az adott célszerv lymphoid infiltrációja jellemzi. Az elmúlt évek kutatásai arra engednek következtetni, hogy a lymphocyták eredetileg a gyulladt bélrendszerben aktiválódnak, majd kóros megtelepedési folyamatok révén kerülnek a bélen kívüli lokalizációba. Az enterohepaticus lymphocytacirculatio feltételezése pedig hozzájárulhat a májszövődmény kialakulásának megértéséhez.

Kulcsszavak: gyulladásos bélbetegség, extraintestinalis tünetek, kóros lymphocyta-megtelepedés (homing), adhéziós molekulák, enterohepaticus lymphocytarecirculatio

Possible role of mucosal lymphocyte homing in the pathogenesis of extraintestinal manifestations in inflammatory bowel diseases. Patients with inflammatory bowel disease are likely to develop several extraintestinal complications including skin, eye, joint or liver disorders. Some of them tend to correlate with underlying bowel inflammation or may run a chronic independent course from the bowel disease. Tissue infiltration with lymphocytes seems to be the most prominent feature of extraintestinal manifestations. Recent reports have suggested that these lymphocytes are originally activated in the inflamed bowel and then aberrantly recruited to sites outside the gut. Furthermore the hypothesized existence of an enterohepatic circulation of lymphocytes could also contribute to the pathogenesis of liver complications.

Key words: inflammatory bowel disease, extraintestinal manifestations, aberrant lymphocyte homing, adhesion molecules, enterohepatic lymphocyte recirculation

Az idült idiopathiás gyulladásos bélbetegségek (IBD) ismeretlen eredetű, multifaktoriális hátterű kórformák. Kialakulásukban genetikai és környezeti tényezők, valamint az immunrendszer megváltozott reaktivitása egyaránt szerepet játszik. Az IBD elnevezés a colitis ulcerosát és a Crohn-betegséget foglalja magába. A betegségeket extraintestinalis tünetek is kísérhetik: ezek lefolyása részben párhuzamos az aktív bélgyulla-

dással (pl. erythema nodosum vagy anterior uveitis), míg bizonyos idült formáké (mint a spondylitis ankylopoetica vagy a primer sclerotizáló cholangitis) attól függetlennek látszik (4). Az extraintestinalis megnyilvánulások közös immunológiai jellegzetessége az adott célszerv lymphoid infiltrációja. Az elmúlt évek kutatásai arra utalnak, hogy a lymphocyták ilyen esetekben eredetileg a bélben aktiválódnak, majd megváltozott megtelepedési (homing) mechanizmusok révén kerülnek a bélrendszeren kívüli lokalizációba.

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Rövidítések: CCL = kemokinligand; CCR = kemokin receptor; CLA = cutan lymphocyta antigén; GlyCAM = glikolizációfüggő sejtadhéziós molekula; IBD = idiopathiás gyulladásos bélbetegség; ICAM = intercelluláris adhéziós molekula; GALT = bélrendszer-asszociált lymphoid szövet; LFA = leukocyta funkció-asszociált antigén; MAdCAM = mucosa addressin sejtadhéziós molekula; MEC = mucosa-asszociált epithelialis kemokin; PNAd = perifériás nyirokcsomó addressin; PSC = primer sclerotizáló cholangitis; SALT = bőr-asszociált lymphoid szövet; SLC = másodlagos nyirokcsomó kemokin; TARC = thymus- és aktivációregulált kemokin; TECK = thymus-expresszált kemokin; VAP = vascularis adhéziós protein; VCAM = vascularis sejtadhéziós molekula; VLA = „very late” antigén

A lymphocyták homing mechanizmusai

Szöveti tropizmus és lymphocyta recirculatio

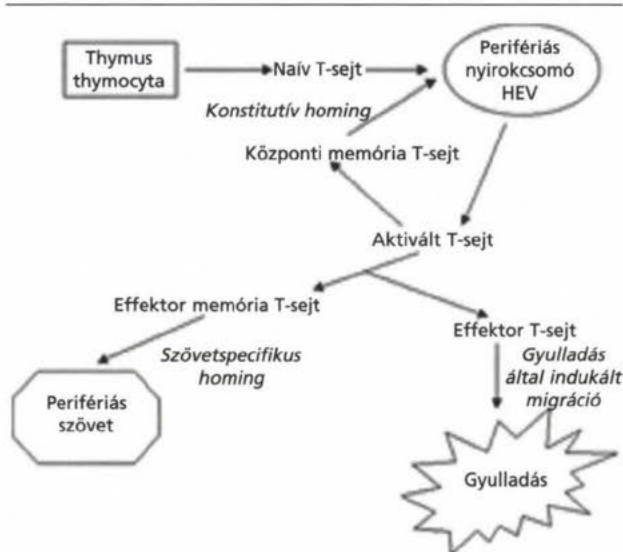
Az adaptív immunválasz komplex folyamatához nélkülözhetetlenek a különféle sejtek és faktorok által közvetített kölcsönhatások. Az optimális kapcso-

lat meglétéhez szükséges, hogy a sejtek anatómiailag jól körülhatárolt helyeken összpontosuljanak. Ez a csoportosulás azonban csak átmeneti, hiszen a lymphocyták testszerte folyamatosan keringenek (12). Sokáig nem volt tisztázott, hogy vándorlásuk során a lymphocyták miként találják meg a megtelepedésükhöz (homing) szükséges mikrokörnyezetet (6). A homing bonyolult folyamata, az adhézis kaszkád, egymást szorosan követő lépésekből („kötődés-gördülés, aktiváció-migratio”) tevődik össze, majd a sejtek a postcapillaris venuák ún. magas endothelsejt (HEV-) szakaszain át jutnak a vérből a nyirokszövetekbe (extravasatio). Mindezt a HEV-sejteken jelen lévő adhézis molekulák (vascularis addressinek) és kemokinek teszik lehetővé, amelyek fokozott erővel kötik a homing- és kemokin receptorokat kifejező lymphocytákat, és a sejtek között az antigéntől független, nem fajlagos kapcsolatot hoznak létre. A molekulák egy része konstitutív módon, más része csak a gyulladás során képződő citokinek hatására jelenik meg.

A lymphoid őssejtből a központi nyirokszervekben keletkező lymphocyták már elkötelezett, funkcióképes sejtek. A kikerülő, ún. naív lymphocyták és az antigén találkozása két folyamat révén valósulhat meg: részben az antigén kiszűrésével és összegyűjtésével a perifériás nyirokszervekben, részben pedig a lymphocyták állandó recirculációjával. A megfelelő antigén által kiváltott specifikus immunválasz során az aktivált naív lymphocyták effektor lymphocytákká differenciálódnak, és már képesek az antigén eliminálására. Közülük néhány pedig memória funkciójúvá programozódik, és akár több évtizedig is képes túlélni, megeremtvén ezáltal a hosszú távú immunológiai memória alapját (1).

Az aktivált (effektor és memória) T-sejtek migrációs tulajdonsága alapvetően különbözik a naív T-sejtektől, ami az endothellel való reakciójuk különbözőségén alapul: változik az adhézis molekulák expressziója, affinitása, ezáltal az aktivált, antigénspecifikus T-sejtek elhagyják a nyirokcsomót (20). A memoriasejtek recirkuláló lymphocyták, melyek migrációs készségük alapján két altípusba sorolhatók: az ún. effektor memória T-sejtek a perifériás szövetekbe jutnak, míg a centrális memória sejtek – melyek a naív T-sejtekéhez hasonló homing receptorokkal rendelkeznek – elsősorban a lymphoid szervekben dúsulnak. A lymphocyták vándorlása és megtelepedése tehát nem véletlenszerűen zajlik, hanem a sejtek differenciálódási és aktivációs állapota által meghatározott folyamat (2) (1. ábra).

Naív T-sejtek esetében a nyirokcsomóba jutás elsősorban a lymphocytákon expresszálandó L-szelektin (CD62L) és CCR7 kemokin receptor, valamint a HEV-en kifejeződő PNA (CD34 vagy GlyCAM-1), a Peyer plaque-oknál a MAdCAM-1) és a kemokin SLC (CCL21) közötti szoros kötődés alapján történik. Emellett a lymphocyták felszínén α L β 2 (LFA-1, CD11a/18) is kimutatható, ami viszont az ICAM-1-hez (CD54) és ICAM-2-höz (CD102) kapcsolódik (2, 20). Az aktiváció eredményeként a lymphocyták gyorsan elveszítik a naív sejtekre jellemző homing-receptorokat, és a nyirokszervekből a véráramba ke-



1. ábra: A T-lymphocytá-migráció lehetséges útjai

rülve könnyen eljuthatnak a perifériára, a gyulladás helyére. Az aktivált T-sejtek általában α 4 β 1 integrint (VLA-4, CD49d/29) hordoznak, ami nagy affinitással kötődik a gyulladásos területek érfal endotheljén megjelenő VCAM-1-hez (CD106). Az aktivált lymphocytákon a kemokin receptor-expresszió is megváltozik: a sejtekről általában hiányzik a CCR7 (az ún. központi memoriasejtek kivételével!), és helyette – subpopulációtól (Th1/2) függően – elsősorban CCR5-, CXCR3- vagy CCR3-t jelenítenek meg (2, 20).

Lymphocytá homing a bélbe és a bőrbe

A memória T-sejtek szövet-specifikus recirculációjának legjobb példái a bélrendszer és a bőr jelentik. E szövetek diszkrét barriert képeznek a környezet felé, hiszen állandóan a legkülönbözőbb, immunválaszt indukáló antigénbehatásnak vannak kitéve. A lamina propria lymphocyták elsősorban α 4 β 7 integrint expresszálnak, és ezáltal hozzákötődhetnek a bél ereiben nagy mennyiségben mutató endothelialis ligandhoz, a MAdCAM-1-hez (5). A bélrendszerben történő lymphocytá homing folyamatában az α 4 β 7 jelentőségét azok a vizsgálatok igazolták, ahol β 7-deficiens állatok belében csökkent számú lymphocytát találtak, ill. amikor állatkísérletekben – de humán colitisben is – az α 4 β 7-ellenes antitestek mérsékeltek a gyulladást (29). A memória sejtek bélbe jutását két, a bélendothelen kifejeződő kemokin – a vékonybélben a TECK (CCL25), míg a colonban a MEC – is elősegíti (melyek a lymphocyták felszínén lévő CCR9-hez kapcsolódnak). Ezzel szemben a bőrbe visszajutó lymphocytákon nem mutathatók ki integrinek, viszont nagy mennyiségben jelenítik meg a CLA-t és a kemokin receptor CCR4-et. A CLA a bőrereken lévő E-szelektinhez (CD62E) kötődik, míg a CCR4-hez az endothelialis TARC (CCL17) kemokin kapcsolódik (7).

Lymphocyta homing a májba

A potenciálisan veszélyes idegen antigének a bélrendszerből a portalis vénán át jutnak a májba. Az a tény, hogy a máj szinte állandó antigénexpozíciónak van kitéve, magyarázza, hogy a májon belül miért lehet downregulált a v. portaen keresztül szállított antigénekre adott immunválasz (18).

A májszövetben NK-sejtek és nagyszámú T-lymphocyta (funkcionáló memória- és effektorsejtek) található (10). A T-sejtek három különféle úton kerülhetnek oda: a portarendszeren át, a centrális vénák révén, valamint a máj sinusoidjain keresztül közvetlenül a parenchymába. A sinusoidok különleges vérágyat jelentenek, mert eltérően egyéb érterületektől, nem igénylik a szelektinek által közvetített kötődést.

A májerek endotheljén fedeztek fel egy új adhéziós molekulát, az ún. VAP-1-et (21). A VAP-1 folyamatosan expresszálódik a máj sinusoidalis és egyéb vascularis endotheliumán, viszont vagy hiányzik, vagy csak alacsony koncentrációban van jelen más (nem lymphoid) szövetekben. A T-lymphocyta adhéziót – a normális és gyulladásos májszövetben egyaránt – elsősorban a VAP-1 mediálja (egy egyelőre még nem pontosan meghatározott receptor – VAP-1R – közvetítésével) (27).

Gyulladásos májbetegségekben a VAP-1 szolubilis formája nagy koncentrációban mutatható ki a szérumból (19). Feltételezik, hogy a VAP-1 megkülönböztetett molekuláris addressinként működhet, és elsősorban a májban megtelepedő T-sejtek ismerik fel (14, 21). A VAP-1-en kívül a májba történő lymphocyta vándorlást egyéb adhéziós molekulák, így az LFA-1 és az ICAM-1 is elősegítik, valamint különféle kemokinek, mint a CCR5 ligand, mely a portarendszerbe, ill. a CXCR3 ligand, mely a parenchymába való lymphocyta jutást facilitálja. (Az egyes szöveteket érintő lymphocyta homing folyamatában szereplő fontosabb adhéziós molekulákat az 1. táblázat összegzi.)

1. táblázat: Az egyes szövetekbe történő lymphocyta homing folyamatában szereplő fontosabb adhéziós molekulák (a használt rövidítéseket l. a rövidítésekben)

	HEV	Naív T-lymphocyta
Nyirokcsomó	PNAd/MAdCAM-1	L-szelektin
	SLC	CCR7
	ICAM-1,2	LFA-1
	HEV	Memória T-lymphocyta
GALT	MAdCAM-1	$\alpha 4\beta 7$
	TECK (MEC)	CCR9
	ICAM-1	LFA-1
	VCAM-1	VLA-4
SALT	E-szelektin	CLA
	TARC	CCR4
	ICAM-1	LFA-1
Máj portalis régió	VAP-1	VAP-1R
	CCR5L	CCR5
	ICAM-1	LFA-1
Máj sinusoidok	VAP-1	VAP-1R
	CXCR3L	CXCR3
	ICAM-1	LFA-1

A mucosalymphocyták kóros megtelepedése és az extraintestinalis kórképek

Szem- és ízületi megjelenési formák

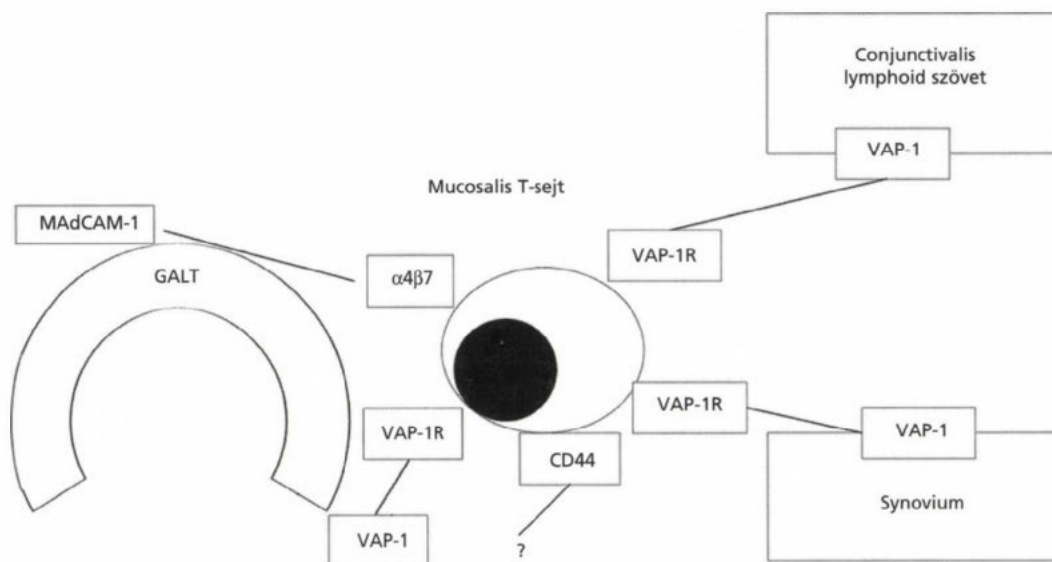
IBD-ben szenvedő betegekben lymphocyták infiltrálják az ízületeket, a szemet, a bőrt és a májat, ezáltal ún. extraintestinalis szövődmények alakulnak ki.

Az a felfedezés, hogy az IBD-s betegből származó lamina propria lymphocyták képesek a perifériás nyirokcsomók venuláihoz is kötődni, megalkotta a koncepciót, mely szerint az extraintestinalis gyulladást lymphocyták mediálhatják. A sejtek eredetileg a bélben aktiválódnak, majd ezután – feltételezhetően kóros, szokatlan módon – vándorolnak a jelzett területekre (26). Az IBD akut szakaszában fellángoló extraintestinalis tünetek azáltal alakulhatnak ki, hogy a bélben aktiválódott keringő effektor lymphocyták nagy koncentrációban expresszálnak bizonyos adhéziós molekulákat, mint az LFA-1 és a VLA-4 ($\alpha L\beta 1$ és $\alpha 4\beta 1$ integrinek). A jelzett integrinek pedig a lymphocytamigrációt olyan szövetek felé is elősegítik, ahol az endothelialis ligand ICAM-1 és VCAM-1 eredetileg alig mutatható ki. Ez a mechanizmus alkalmazható pl. a szemre, egy olyan nyálkahártya-felületre, ahol uveitisben – fokozott ICAM-1- és VCAM-1-expresszió mellett – a conjunctivalis folliculusokban VAP-1 is kimutatható (22) (2. ábra).

Az ízületi gyulladás a leggyakoribb extraintestinalis megjelenés, amely az IBD-s betegek akár 30%-át is érinti. Az I. típusú, vagy pauciarticularis forma általában párhuzamosan zajlik az IBD relapsusával, egyéb extraintestinalis tünettől is asszociálódhat, és gyakran társul HLA-B27 pozitivitással (23). Ezzel szemben a II., polyarticularis típus gyakran az IBD-től függetlenül progrediál, sőt meg is előzheti a bélbetegség manifesztté válását. Ugyanakkor szubklinikai bélgyulladás már ilyen esetekben is igazolható, jelezve, hogy az ízületi bántalom a bélbetegség jelenlétében iniciálódik (24).

Miként kapcsolható össze a bélnyálkahártya és a synovium gyulladása? A mucosa aktivált T-lymphocytái a gyulladt synovialis HEV-en megjelenő VAP-1-hez kötődnek (26). A bélendothelen VAP-1 normális körülmények között csak kis koncentrációban van jelen, viszont mennyisége IBD-ben jelentősen fokozódik (30). A synovialis T-sejtek a MAdCAM-1 (és a CD44) révén kapcsolódnak a mucosa endothelhez, jelezve, hogy valószínűleg bél eredetűek (17, 28) (2. ábra). Azaz, hasonlóan az uveitishoz, az I. típusú arthritist is elsősorban a rövid életű mucosalis effektor T-sejtek mediálhatják, melyek feltehetően az akut bélgyulladásos epizód alkalmával kerülnek az ízületbe.

A II. típusú arthritist kialakulása nem magyarázható csupán az előzőek alapján, mivel ez az arthropathia nem feltétlenül párhuzamosan progrediál a bélgyulladásával. Vagyis a krónikus arthritist valószínűleg olyan tényezők is elősegítik, amelyek füg-



2. ábra: A kóros lymphocita homing feltételezett mechanizmusa IBD-asszociált anterior uveitisben és arthritisben (a használt rövidítéseket l. a Rövidítésekből)

getlenek az IBD aktuális aktivitásától (mint pl. az ízületben potenciálisan előforduló autoreaktív vagy keresztreakáló antigének). Ilyen esetben tehát a T-sejtek folyamatos aktivációja vezethet az idült gyulladás fennmaradásához. Mivel fiziológiai körülmények között lymphocita alig jut be az ép ízületbe, az arthritis kialakulása valószínűleg egy triggermechanizmushoz kötött, ami a synovialis endothel aktivációjával teszi lehetővé a mucosa lymphocyták adhézióját (15). Ma még nem tisztázott, hogy bizonyos ízületekben miért gyakoribb az arthritis, és az sem, hogy mi a gyulladás közvetlen kiváltó faktora.

Májbetegség kialakulása

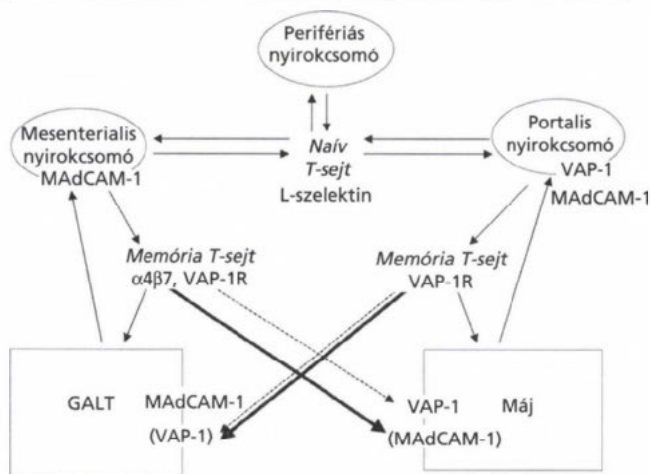
PSC colitis ulcerosában az esetek 2,4–7,5%-ában alakul ki, ugyanakkor PSC-ben szenvedő betegek 70–85%-ában IBD igazolható (közel 90%-ban ulcerosus colitis formájában) (11). Az is ismert továbbá, hogy a májbetegség progressziója általában független a bélgyulladásától. Így PSC akár hosszú évekkel a proctocolectomia után is felléphet, ill. májtranszplantáción átesett PSC-s betegekben is kifejlődhet az IBD (3). A colectomia pedig nem befolyásolja a PSC súlyosságát és lefolyását (25). Vagyis a májbetegség megjelenése nem értelmezhető egyszerűen csak a gyulladt béltractusból származó effektor sejtek vagy toxikus faktorok felszabadulásával. Ha viszont az effektor T-lymphocyták – melyek a bél lymphoid szövetében az aktív IBD időszakában képződtek – mint hosszú életű memória sejtek perzisztálnak, a máj keringésén átjutva képesek lehetnek előidézni/serkenteni a májkárosodást. (Ez még akkor is bekövetkezhet, ha aktuálisan nem észlelhető aktív bélgyulladás). Az említett memória sejtek túlélése elsősorban olyan peptid antigének prezentációját igényli, melyek a v. portaen át, a gyulladt béllyálkahártya fokozott permeabilitásának következményeként ke-

rültek a májba. Ez a folyamat elvileg független is lehet a bélről, ha a májba kerülő lymphocyták olyan T-sejteket tartalmaznak, melyek felismerik a keresztreakáló saját antigéneket.

Létezhet tehát egy, a máj és a bélrendszer közötti átfedő lymphocita recirculatio. A lamina propria lymphocyták intrahepaticus előfordulása biztosítja az immunrendszer számára, hogy reagáljon – a portalis keringésén át – a bélből származó idegen antigénekre (14). A májnak az a képessége pedig, hogy bizonyos körülmények között downregulálja az antigénekre adandó immunválaszt, alátámasztja szerepét a nutritív antigénekkal szembeni immunológiai tolerancia kialakításában (18).

A máj, a bélrendszerhez hasonlóan, megkülönböztetett endothelialis fenotípusú szerv, amelyet pl. a VAP-1-expresszió jellemez. Míg a bélben VAP-1 fiziológiásan csak alacsony koncentrációban igazolható, addig IBD-ben fokozott expresszióját észlelték (30). Azok a lymphocyták tehát, amelyek a VAP-1-hez kapcsolódva jutnak a májba, a VAP-1-et egyúttal a gyulladt mesenterialis erekbe történő migrációhoz is felhasználhatják. Azaz a mucosalis T-sejtek és a májban aktiválódott T-sejtek egy része képes egyidejűleg a májba és a bélrendszerbe migrálni, biztosítva ezzel a két hely közötti immunsurveillance-t (3. ábra).

A MAdCAM-1 endothelialis expressziójáról – amelyről egészen a közelmúltig azt gondolták, hogy csak a gastrointestinalumra szorítkozik – napjainkban igazolták, hogy gyulladásos májbetegséggel asszociálódó IBD-ben a portalis endothelen is jelen van (16). Így a hepaticus endothelialis MAdCAM-1 az $\alpha 4\beta 7$ -mediálta lymphocita adhéziót is képes elősegíteni (13). Ezek az eredmények arra utalnak, hogy az effektor T-sejtek a májban és bélben egyaránt dúsulhatnak (az endothelialis MAdCAM-1, a VAP-1, vagy mindkettő segítségével). Feltételezhető, hogy a



3. ábra: A lymphocyták feltételezett enterohepaticus recirculációja normálisan (szaggatott vonal) és gyulladás során (vastag vonal) (a használt rövidítéseket l. a Rövidítésekből)

hosszú életű lamina propria memóriasejtek között is vannak az entero-hepaticus recirculációban részt vevő lymphocyták (14) (3. ábra).

IBD epizód alatt a bélben bekövetkező T-sejt aktiváció olyan lymphocytákat eredményezhet, amelyek egyaránt képesek kötődni a hepaticus és a mucosalis endothelhez. Ezek közül néhány – hosszú életű memória T-sejt formájában – az IBD remisszióját követően is perzisztálhat (14). Ha a májban – megfelelő inzultust vagy infekciót követően – gyulladásos válasz iniciálódik, a memória T-sejtek hamarosan kigyűjtődnek a portalis endothelen lévő MAdCAM-1- vagy VAP-1-gyel való interakció révén, vagy a VAP-1-hez kapcsolódva a máj sinusoidalis endotheljén. Ha ezek a lymphocyták a májban lévő keresztreakáló vagy autoreaktív antigének által aktiválódnak, túlélhetnek, és elősegíthetik az idült gyulladás kialakulását (PSC vagy autoimmun hepatitis formájában) (9).

A bélből származó, hosszú életű memória T-sejtek részvétele a PSC patogenezisében elvileg magyarázhatja, hogy az IBD és a PSC miért nem párhuzamosan zajlik, és hogy a PSC miért alakulhat ki olyan betegekben is, akikben a colitis ulcerosa remisszióban van, vagy akik évekkorábban colectomián estek át (14).

Bár ez a modell sok kérdésre kézenfekvő magyarázatot adhat, azonban nem indokolja a PSC valamennyi jellegzetességét. (Például a máj gyulladása miatt gyakoribb colitis ulcerosában, hiszen Crohn-betegségben is legalább annyi aktivált mucosalis memória T-sejt képződik). A magyarázat valószínűleg azon antigének természetében rejlik, melyek PSC-s beteg májában aktiválják a mucosalis lymphocytákat, vagy esetleg a colon és vékonybél eredetű memória T-sejtek eltérő homing képességében. Noha tanulmányok igazolták a vékony- és a vastagbelet infiltráló T-sejtek különböző kemokinreceptor-expresszióját, azonban a receptorok pontos hatása a lymphocyták hepaticus kigyűjtődésére mindeddig ismeret-

len (8). Az az alternatív feltételezés pedig, hogy a májkomplikáció a gyulladt colonból történő folyamatos faktorkiáramlás következménye, nem magyarázza, hogy PSC miként fejlődhet ki *de novo* colectomia után, ill. hogy a májbetegség aktivitása miért nem párhuzamos a bél gyulladásával.

Megbeszélés

A lymphocytá-recirculatio és -homing normális körülmények között, valamint a szövetekbe történő kigyűjtődés gyulladás során különböző, de mégis összefüggő folyamatok. A homing folyamatos élettani történés, amennyiben a memória T-sejtek recirculálnak a szövetekbe, ahol az immunsurveillance részeként eredetileg aktiválódtak. A lymphocyták szöveti tropismusa különböző adhéziós molekulák és kemokin receptorok expressziójához kötött, amelyek lehetővé teszik, hogy a sejtek kapcsolódhassanak a megfelelő, szövetspecifikus endothelialis ellenreceptorhoz. Ha a lymphocytá a prezentált idegen antigén hatására aktiválódnak, citokineket és egyéb mediátorokat szekretálva elindítja a gyulladásos választ, ezáltal tovább szélesíti az összegyűjtődő effektorsejtek spektrumát.

Feltételezhető, hogy a lamina propria lymphocyták a bélben és a májban egyaránt megtelepedhetnek a két szerv közötti átfedő addressin expresszió alapján (14). Vagyis a bélből származó memóriasejtek aktiválódhatnak a májban, a portalis keringésen át a májba jutó bél eredetű antigének révén, vagy a májszövetben lévő keresztreakáló antigének hatására. Bizonyos körülmények esetén a következményes gyulladásos válasz állandósulhat, és az az IBD immunmediált májszövődményeként, azaz PSC-ként vagy autoimmun hepatitis-ként jelentkezhet. Mivel a memória T-sejtek hosszú életűek – akár évtizedekig recirculálhatnak a szöveteken át – ez a modell magyarázhatja, hogy a PSC miért fejlődhet ki akár évekkor az IBD remisszióját követően (14, 26). Ezzel szemben az IBD akut fellángolása idején előforduló komplikációk elsősorban azért alakulnak ki, mert megnő a keringésben az aktivált mucosalis T-sejtek száma. Ezek a lymphocyták ugyanis bárhol felhalmozódhatnak, ahol a gyulladásos ligandok – ICAM-1 vagy VCAM-1 – jelen vannak, így uveitist vagy arthritist eredményezhetnek. Ha pedig a bél gyulladása mérséklődik, az effektorsejtek utánpótlása megszakad, és így az extraintestinalis szövődmény is megoldódhat.

Az IBD extraintestinalis manifesztációinak kialakulását kezdetben keresztreakáló antigénekre, ill. közös érzékenységi génre vezették vissza. E faktorok kétségtelenül szerepet játszanak az idült gyulladásos szövődmények patogenezisében, ugyanakkor a kóros lymphocytá homing feltételezése is megalapozott (14, 26). Az utóbbi modell egyúttal új terápiás lehetőségeket is előrevetít, hiszen az aktivált effektorsejtek szöveti felhalmozódásában szereplő receptorok blokkolása vagy az $\alpha 4\beta 7$ -pozitív memória

lymphocyták megtelepedésének gátlása (pl. a MAdCAM-1, ill. a kemokin receptorok blokkolása révén) elvben kivédheti az IBD extraintestinalis szövődémeit (2). Mivel a MAdCAM-1-expresszió indukciójában a TNF- és a lymphotoxin a kritikus citokinek, elképzelhető, hogy az anti-TNF- α -kezelés PSC-ben is hatásos lehet (14).

IRODALOM: 1. Ahmed, R., Gray, D.: Immunological memory and protective immunity: understanding their relation. *Science*, 1996, 272, 54-60. – 2. Andrian, U. H., Mackay, C. R.: T-cell function and migration. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 343, 1020-1034. – 3. Befeler, A. S., Lissos, T. W., Schiano, T. D. és mtsai: Clinical course and management of inflammatory bowel disease after liver transplantation. *Transplantation*, 1998, 65, 393-396. – 4. Bernstein, C. N., Blanchard, J. F., Rawsthorne, P. és mtsai: The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am. J. Gastroenterol.*, 2001, 96, 1116-1122. – 5. Briskin, M., Winsor-Hines D., Shyjan, A. és mtsai: Human mucosal addressin cell adhesion molecule-1 is preferentially expressed in intestinal tract and associated lymphoid tissue. *Am. J. Pathol.*, 1997, 151, 97-110. – 6. Butcher, E. C., Picker, L. J.: Lymphocyte homing and homeostasis. *Science*, 1996, 272, 60-66. – 7. Campbell, J. J., Haraldsen, G., Pan, J. és mtsai: The chemokine receptor CCR4 in vascular recognition by cutaneous but not intestinal memory T cells. *Nature*, 1999, 400, 776-780. – 8. Campbell, J. J., Butcher, E. C.: Chemokines in tissue-specific and microenvironment-specific lymphocyte homing. *Curr. Opin. Immunol.*, 2000, 12, 336-341. – 9. Chapman, R. W.: Aetiology and natural history of primary sclerosing cholangitis: a decade of progress? *Gut*, 1991, 32, 1433-1435. – 10. Doherty, D. G., O'Farrelly, C.: Innate and adaptive lymphoid cells in the human liver. *Immunol. Rev.*, 2000, 174, 5-20. – 11. Fausa, O., Schrupf, E., Elgjo, K.: Relationship of inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. *Semin. Liver Dis.*, 1991, 11, 31-39. – 12. Gowans, J. L., Knight, E. J.: The route of recirculation of lymphocytes in the rat. *Proc. R. Soc. B.*, 1964, 159, 257-282. – 13. Grant, A. J., Lalor, P., Hubscher, S. G. és mtsai: MAdCAM-1 expression is increased in primary sclerosing cholangitis and supports lymphocyte adhesion to hepatic endothelium: a mechanism to explain the recruitment of mucosal lymphocytes to the liver in inflammatory liver disease. *Hepatology*, 2001, 33, 1065-1073. – 14. Grant, A. J., Lalor, P. F., Salmi, M. és mtsai: Homing of mucosal lymphocytes to the liver in the pathogenesis of hepatic complications of inflammatory bowel diseases. *Lancet*, 2002, 359, 150-157.

– 15. Granfors, K., Jalkanen, S., von Essen, R. és mtsai: Yersinia antigens in synovial-fluid cells from patients with reactive arthritis. *N. Engl. J. Med.*, 1989, 320, 216-221. – 16. Hillan, K. J., Hagler, K. E., MacSween, R. N. és mtsai: Expression of the mucosal vascular addressin, MAdCAM-1, in inflammatory liver disease. *Liver*, 1999, 19, 509-518. – 17. Kadioglu, A., Sheldon, P.: Adhesion of rheumatoid lymphocytes to mucosal endothelium: the gut revisited. *Br. J. Rheumatol.*, 1996, 35, 218-225. – 18. Knolle, P. A., Gerken, G.: Local control of the immune response in the liver. *Immunol. Rev.*, 2000, 174, 21-34. – 19. Kurkijarvi, R., Adams, D. H., Leino, R. és mtsai: Circulating form of human vascular adhesion protein-1 (VAP-1): increased serum levels in inflammatory liver diseases. *J. Immunol.*, 1998, 161, 1549-1557. – 20. Mackay, C. R.: Homing of naive, memory and effector lymphocytes. *Curr. Opin. Immunol.*, 1993, 5, 423-427. – 21. McNab, G., Reeves, J. L., Salmi, M. és mtsai: Vascular adhesion protein-1 supports adhesion of T lymphocytes to hepatic endothelium. A mechanism for T cell recirculation to the liver? *Gastroenterology*, 1996, 110, 522-528. – 22. Muhaya, M., Calder, V. L., Towler, H. M. és mtsai: Characterization of phenotype and cytokine profiles of T cell lines derived from vitreous humour in ocular inflammation in man. *Clin. Exp. Immunol.*, 1999, 116, 410-414. – 23. Munch, H., Purrmann, J., Reis, H. E. és mtsai: Clinical features of inflammatory joint and spine manifestations in Crohn's disease. *Hepatogastroenterology*, 1986, 33, 123-127. – 24. Orchard, T. R., Wordsworth, B. P., Jewell, D. P.: Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut*, 1998, 42, 387-391. – 25. Raj, V., Lichtenstein, D. R.: Hepatobiliary manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol. Clin. North Am.*, 1999, 28, 491-513. – 26. Salmi, M., Granfors, K., MacDermott, R. és mtsai: Aberrant binding of lamina propria lymphocytes to vascular endothelium in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 1994, 106, 596-605. – 27. Salmi, M., Yegutkin, G. G., Lehvonen, R. és mtsai: A cell surface amine oxidase directly controls lymphocyte migration. *Immunity*, 2001, 14, 265-276. – 28. Salmi, M., Jalkanen, S.: Human leukocyte subpopulations from inflamed gut bind to joint vasculature using distinct sets of adhesion molecules. *J. Immunol.*, 2001, 166, 4650-4657. – 29. Wagner, N., Lohler, J., Kunkel, E. J. és mtsai: Critical role for beta7 integrins in formation of the gut-associated lymphoid tissue. *Nature*, 1996, 382, 366-370. – 30. Yoong, K. F., McNab, G., Hubscher, S. G. és mtsai: Vascular adhesion protein-1 and ICAM-1 support the adhesion of tumor infiltrating lymphocytes to tumor endothelium in human hepatocellular carcinoma. *J. Immunol.*, 1998, 160, 3978-3988.

(Múzes Györgyi dr., Budapest, Pf. 277. 1445)

MEDICINA KÖNYVKIADÓ

ajánlata



Venetianer Pál
Csillagórák a tudományban
A molekuláris biológia diadalútja a Nobel-díjak tükrében

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 x 197 mm Terjedelem: 320 oldal Bolti ár: 1690 Ft



A bioetika és az orvosi eskü

Kapocsi Erzsébet dr.¹ és Jenei Ilona dr.²

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerészeti Centrum, Általános Orvostudományi Kar Pszichiátriai Klinika Magatartástudományi Csoport (vezető: Barabás Katalin dr.)¹

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum Általános Orvostudományi Kar Magatartástudományi Intézet (vezető: Molnár Péter dr.)²

Az orvosi eskünek, a gyógyító tevékenység hosszú évszázadai alatt, mindig kitüntetett helye és szerepe volt az orvosi hivatás önmeghatározásában: sűrítve tartalmazta azokat az etikai elveket és erkölcsi normákat, amelyek az orvos magatartását, pácienseihez, kollégáihoz fűződő viszonyát szabályozták. A hipokratészi eskü nem az egyetlen, de minden bizonnyal a legismertebb és leghíresebb fogadalom, amely korhoz kötött és „időtlen” normákat egyaránt tartalmaz. Ünnepléses letétele még ma is az orvosok morális önelkötelezettségének szimbolikus kifejezője. A hipokratészi eskühöz való több évezredes ragaszkodás történelmi és társadalmi változások felett álló időtlenséget sugall, az eskü történetét nyomon követve azonban látható, hogy a szöveg lényegi változatlansága mellett alapvetően az adott kor társadalmi értékrendje és elvárásai befolyásolták az eskü interpretációját. Ezzel együtt az eskü deontológiai, normatív jellege egészen a XX. század közepéig alkalmas volt arra, hogy betöltse kollektív, hivatásbeli erkölcsi és egyéni, morális szabályozó funkcióját. Napjainkra a klasszikus, kétpólusú orvoslás sokrétűvé és széleskörűvé vált, a medicinában és a medicinát körülvevő társadalomban számos változás következett be, megjelent és elterjedt a bioetika, s mindez felveti a kérdést: vajon a hipokratészi eskü alkalmas-e még az orvosi hivatás erkölcsi identitásának modern kifejezésére? A tradíció őrzésén túl van-e tényleges kötelező ereje, és vajon a gyakorlatban realizálhatók-e az eskü normái? Mind a magyarországi egyetemeken használatos esküszövegek elemzése, mind az eskü modernizálására tett nemzetközi javaslat és az ezt övező viták jelzik: ha a hagyományosan használt eskü be akarja tölteni a funkcióját a modern medicina korában, akkor támaszkodnia kell a bioetika korszerűbb, a mai viszonyoknak inkább megfelelő elveire és szemléletmódjára.

Kulcsszavak: orvosi hivatás, hipokratészi eskü, modernizálás, bioetika

Bioethics and the Hippocratic Oath. Throughout the long centuries of medical activity, the Hippocratic Oath always had a distinguished place and role within the self definition of curative practice: it contains in a condensed form those ethical principles and moral norms that determine the doctors' behavior and their relationships with their patients and colleagues. The Hippocratic Oath is not the only oath but it is surely the best known and most famous one, that contains both timeless and age dependent norms. The ceremonial taking of the Oath is still a symbol of moral commitment for doctors. The millennia long adherence to the Oath perhaps suggests a timeless stature above all changes of society, but tracing its history, it becomes apparent that, though the text remained essentially the same, the interpretation is greatly influenced by the values and norms of the given age. Even so, the Oath's deontological, normative attribute has made it possible to fulfill its morally regulating role both of level of the profession and the individual, up to the middle of the 20. century. Today, however, classic, bipolar medicine has become complex and varied. Medicine and society have both undergone changes. Bioethics has appeared and become widely accepted. All this raises the question whether the Oath is still suitable for a modern statement of the moral identity of medical practitioners. Does it still have a compulsory force beyond keeping the tradition, and can its norms still be realized in practice? Both the study of texts used for the Oath in Hungarian universities, and the international proposal for modernization – together with the arguments that followed – indicate that if the traditional oath wishes to fulfill its function in the age of modern medicine, it has to adhere to the more up-to-date principles of bioethics, that better correlate with today's expectations.

Key words: profession of medicine, Hippocratic oath, modernization, bioethics

Szükség van-e ma orvosi esküre, s ha igen, vajon a hipokratészi eskü alkalmas-e még az orvosi hivatás erkölcsi identitásának modern kifejezésére? A kérdést akár merésznek is tekinthetjük az eskü közel

2500 éves, tiszteletet parancsoló múltjából nézve, de mégsem új keletűnek. A változtatás igényéről szóló fel-fellángoló viták, megosztott vélemények jelzik, hogy az orvosi eskü/fogadalom funkcionálisan ma már nem, vagy alig tölti be közvetlenül az orvosi gyakorlat morális szabályozásának szerepét. A hipokratészi eskü modernizálásáról szóló internetes

Rövidítések: BMA = British Medical Association; WMA = World Medical Association

hír nyomán megjelent reagálások jelzik, hogy az orvosi szakma Magyarországon sem egységes az eskü szerepét, rendeltetését illető kérdésekben (5, 8). A sokszínű értékelésekből kiderül, hogy az eskü mai értelemben vett funkciói, úgymint az erkölcsi önelköteleződés a szakma, a betegek, illetve a közösség felé, valamint az orvosi hivatás önértelmezése, erkölcsi identitásának kifejezése nem problémamentes. Maradna akkor a tradícióörzés, egy szép mítosz arról, hogy milyen erkölcsi értékeket kellene az orvoslást hivatásból végzőknek tisztelniük, és aszerint viselkedniük? Vagy az eskü egy díszes avatási szertartás elengedhetetlen kelléke csupán? Olyan fogadalom, ami alapot szolgáltat a közösségnek az orvosok iránti bizalomra, vagy/és az eskü éppen betartathatatlansága miatt morális veszélyt is jelenthet a már kialakult bizalom megőrzésében?

A kérdéseket kétségtelenül az eskü erkölcsi erőzójának tételezéséből fogalmazzuk meg, de azzal a szándékkal, hogy bemutassuk ennek okait és megvizsgáljuk a változtatásra tett lépések problematikuságát és lehetőségét.

A orvosi eskü történeti és funkcionális változásai

Az eskü keletkezése

Az orvoslás történetének nem az egyetlen, de minden bizonnyal a leghíresebb fogadalma a hippokratészi eskü. A manapság széleskörűen elfogadott vélemény szerint az eskü ugyan Hippokratész korából (ie. 4. századból) származik, de nem az ő alkotása, hanem egy szűk körű, elit orvosi csoport tagjai – valószínűleg a pythagoreusok, vagy hozzájuk közel állók – fogalmazták meg, és az ő nézeteiket tartalmazza (1, 12). Található olyan vélemény is, amely szerint ez a feltevés meglehetősen spekulatív, a fogadalomnak sem a szerzője, sem a keletkezési ideje nem dokumentálható pontosan. Ezt látszik alátámasztani az is, hogy Hippokratész korában és még utána hosszú ideig ismeretlen volt az eskü. Mivel több vonatkozásban (abortusz, eutanázia, öngyilkosság tilalma) ellentétben állt az általános görög szemlélettel, nem valószínű, hogy minden orvos, vagy akár az orvosok többsége, elfogadta volna (11). A keletkezést illető bizonytalanság ellenére általános vélemény a szakirodalomban, hogy az eskü szövege nagyon közel áll Hippokratész nézeteihez, megfelel szellemiségének, ezért kerülhetett később, a hellenisztikus korban, a Corpus Hippocraticum szerkesztett változatának az élére, mint „az orvostudomány atyja” erkölcsi gondolatainak összessége.

Az eskü funkcióinak interpretálása

Az eskü a maga korában nem „etikai dokumentum” volt, hanem részint a mesterral kötött szerződés, részint általános kötelezettségvállalás az orvosi gyakorlat folytatására, az orvos erkölcsös életvitelére, a

páciensekkel, a családdal, a kollégákkal szemben tanúsított magatartására vonatkozóan. Ilyen eskük léte, a tanulmányok megkezdése előtt, elterjedt szokás volt az ókori Görögországban.

Az esküt későbbi korokban kezdték úgy tekinteni, mint a hivatáserkölcs lényegi összefoglalását, amely a követendő ideált testesíti meg. A korhoz kötött elemek (a görög istenekre való hivatkozás, a mester anyagi támogatása, a mesterség továbbadásának szigorú rendje, a hólyagmetszés tilalma) mellőzésével csak az erkölcsi normákra koncentráltak, és a hivatás minden időben és minden kultúrában érvényes etikai alapelveit emelték ki. Ezek: az élet tisztelete, a páciens érdekeinek elsődlegessége (ne árts! segíts! titoktartás, szexuális kapcsolat tilalma), kollegialitás, a páciens családjával való korrekt viszony. Napjainkban is ez az egyik, meglehetősen általános, álláspont az esküvel kapcsolatban.

Találkozhatunk azonban az eskü kevésbé idealizált, nagyon is praktikus szempontok szerinti interpretációjával is. Bauer szerint a hippokratészi eskü egyik figyelemre méltó jellemzője, hogy az orvos anyagi, egzisztenciális érdekeit és az orvosi ethoszt harmonizálni tudta. A ne árts! elve vagy a titoktartás parancsa egyaránt eredeztethető morális megfontolásból és jól megfontolt gyakorlati, azaz üzleti érdekből. Az erkölcsi maximák praktikus összhangban álltak mindegyik fél (mester, tanuló, orvos, páciens, társadalom) érdekeivel (3). Ezt az értelmezést erősíti az is, hogy az ókori görög orvoslásban jellemző volt a „szolgáltatói etika” morális és egzisztenciális érdekeket praktikus kombináló gyakorlata (2). Ebben az ókori esküben tehát a mesterség gyakorlásának szabályai szoros egységet képeznek a helyes, azaz erkölcsös magatartás szabályaival, a kettő együtt alkotja az orvosi erkölcs lényegét.

A középkori eskü univerzális erkölcse

A hippokratészi eskü általános recepciója a kora középkorban kezdődött. Mivel az eskü több normája összecsengett a keresztény vallás erkölcsi felfogásával (abortusz, eutanázia és öngyilkosság elítélése; a „tisza és szent” orvosi életvitel), annak gyors terjedése volt megfigyelhető. Az eredeti hippokratészi szöveg megmaradt, de keresztény eszmékkel telítődött, pontosabban keresztény szemlélet szerint értelmeződött.

A középkorban a világi orvosok önelkötelezettsége is a keresztény vallás értékrendszerének keretében fogalmazódott meg. Az orvosnak, szaktudása alapján, az átlagosat meghaladó mértékben volt kötelessége a tevékeny felebaráti szeretet gyakorlása, amelyet még erősítettek az orvos erényei: könyörületesség, önfeláldozás, a saját érdek háttérbe szorítása, esetenként az anyagi ellenszolgáltatásról való lemondás. A karitatív alapú, szolgáló hivatás eszméje ebben a korban alapozódott meg. Ezek a vonások nem találhatók meg a hippokratészi esküben, de a későbbi korok orvosi önképében egészen a XX. századig hangsúlyosan vannak jelen.

A keresztény erkölcsiség, koncepciója szerint, egy univerzális etikát képviselt, és a keresztény érték-

rend alapján átértelmezett hippokratészi etika is univerzalitásra tarthatott számot. Tulajdonképpen ezzel az átértelmezéssel kezdődött a hippokratészi eskü és etika tradíciót megalapozó funkciója. Ezt a funkciót tovább erősítette az is, hogy a másik két monoteista vallás, a zsidó és az iszlám, szintén integrálta saját gondolkörébe – részben vagy egészen – a hippokratészi esküt és ethoszt. Ily módon vált a hippokratészi etika széles körben az orvosi viselkedés normatív standardjává (10).

A felvilágosodás kora és az orvosi hivatás közösség iránti felelőssége

A hippokratészi eskü, mint az orvosi egyetemi tanulmányokat lezáró fogadalom, a középkor időszakában vált általánossá. Az eskü egyrészt az önelköteleződés kifejeződése volt, másrészt nagyon fontos szerepe lett a hivatásrend önmeghatározásában. Tulajdonképpen a doktori cím és az eskü együttesen jelezték, hogy tanult és esküt tett orvosokról van szó, akik minőségileg más réteget képviselnek, mint az összes többi – nem professzionális – gyógyító. Az orvostudomány atyjára való hivatkozás a tradíció őrzésére utalt, és tekintélyt adott a kései utódoknak is.

A felvilágosodás korának felfogása szerint az általános haladás áthatja az egész társadalmat, és ebben a medicinának kitüntetett szerepet tulajdonítottak. A medicina új társadalmi relevanciája az orvosok társadalmi szerepét is más megvilágításba helyezte. Az orvosi etika már nemcsak individuuumok közötti kapcsolatok kérdéseként merült fel (orvos és páciens, orvos és kollégák), hanem orvos és társadalom új típusú viszonyaként is. Ezt a kapcsolatot, amely magában foglalta a társadalomnak az orvosokra ruházott feladatát és az orvosok társadalmi felelősségét, mind a két félnek szabályoznia kellett.

Így a 18–19. században egyre jobban elterjedt, hogy az orvosok, az egyetemi tanulmányokat lezáró hippokratészi eskün kívül, az orvosi tevékenység megkezdése előtt is letettek egy ún. approbációs esküt, ami államilag deklarált feltétele volt a hivatásgyakorlás engedélyezésének. Ezek a fogadalmak már jelzik, hogy az orvosi hivatás kapcsolatrendszerében egy új elem jelent meg: a társadalomhoz való viszony. Az ilyen típusú eskü fontos passzusai az orvosnak a társadalomban betöltött funkciójára és a közösséggel szembeni köteleességeire vonatkoztak. Ezenkívül természetesen az orvosi hivatáshoz, a kollégákhoz való lojális viszony és a páciensekkel kialakított korrekt kapcsolat követelménye is szerepelt a szövegekben, beleértve a méltányos honoráriumokat is. Megtalálható volt továbbá az orvosi erények felsorolása és a felebaráti szeretet gyakorlásának parancsa az ingyenes szegényrendelések formájában.

A felvilágosodás korának filozófiai megalapozású társadalmi szerződés elméleti utat találtak a kororvosi etikájába is. Ennek talán legjobb példája *Thomas Percival* etikája, amely angolszász nyelvterületen az orvosi kódexek és eskük egész sorának lett a kiindulópontja és szellemi forrása. Percival műve, és nyomában az orvosi eskük is, orvos és páciens, orvos és társadalom kapcsolatát kölcsönös jogok és köteleessé-

gek viszonyrendszereként értelmezték. Bár támaszkodtak a hippokratészi tradícióra, (Percival) „...érveléseivel egy olyan ideált képvisel, amely messze túlmutat a keresztény szellemben átértelmezett hippokratészi etika individuális kapcsolatrendszerén. Műve ezzel jó példája az osztársadalmi orientációjú, szekularizált értékrendszerek felé mutató átmenetnek” (10). Percival gondolatainak hatása a 21. században is érzékelhető. Az ún. új professzionalizáció elmélete a medicina és a társadalom közötti partneri kapcsolatra épül és ennek a szerződésnek a keretein belül értelmezi a hivatás elveit és felelősségét (4, 6).

A II. világháború utáni időszak és az eskü mint szubjektív elköteleződés

Döbbenetes aktualitása lett a hippokratészi etikának és eskünek az 1947–1948-ban lefolytatott nürnbergi perben. A náci orvosok perében mind a vádlók, mind a vádlottak a hippokratészi esküre hivatkoztak. A vád képviselői azt hangoztatták, hogy az embertelen pogromokban részt vevő orvosok megszegték az általuk is letett esküt. A vádlott orvosok viszont tetteik indoklásaként a hippokratészi eskü „modern interpretációjára” hivatkoztak (11). A bíróság természetesen nem fogadta el védekezésüket, de a per végére nyilvánvaló lett: a hippokratészi eskü nem alkalmas arra, hogy a modern medicina etikai standardja legyen.

Ezeknek a tapasztalatoknak és felismeréseknek a következménye lett, hogy a 20. századi medicina új kihívásainak megfelelő dokumentumok jöttek létre: a Nürnbergi Kódex és a Genfi Orvosi Eskü. A Genfi Deklaráció néven is ismert esküt az újjáalakult World Medical Association, az Orvosok Világszövetsége fogalmazta meg 1948-ban. A genfi eskü tartalmában is, formájában is tudatos visszatérés a hippokratészi eskühöz. A tanárokkal, a hivatással, a páciensekkel és a kollégákkal szembeni köteleességek felsorolása, ha szó szerint nem is, szellemében megegyezik az eredeti esküvel. Ugyanakkor a modern változatban néhány lényeges változás is található. A legfeltűnőbb, hogy eltűnik az istenekre való hivatkozás, és gyakorlatilag nem is helyettesíti semmi. Az első mondat „ünnepélyesen fogadom” formulájára tulajdonképpen az utolsó mondat rímelt: „Fentieket ünnepélyesen fogadom, becsületszavamra, szabad elhatározással” (9). Az ókori esküben az istenek a fogadalom megtartásának objektív garanciáját jelentették, a modern változatban viszont csak szubjektív garancia, az egyén becsülete szerepel. Vagyis az eskü hangsúlyozottan a szubjektív önelkötelezettség dokumentumaként értelmeződik.

További eltérés, hogy az orvos „életét az emberiség szolgálatának szenteli”. Az eredeti eskü orvos és páciens viszonyát, mint individuuumok viszonyát szemlélte, a közösségi dimenzió teljesen hiányzik belőle. Két és fél ezer év elteltével viszont az orvos, mint hivatása képviselője, már az egész emberiségnek elkötelezett. Ez nemcsak a szolgálat fenségességére, nagyszerűségeire utal, hanem (burkoltan) magában rejti a hivatás önértékelését is: olyan szolgáltatást tud nyújtani, ami az egész emberiség számára

érték. Ezt a gondolatot erősíti az a passzus is, amelyik az orvosi hivatás méltóságának és nemes hagyományainak megőrzésére kötelezi az orvost.

Új elem a genfi esküben mindenféle diszkrimináció kategorikus elutasítása (vallási, etnikai, nemzeti, nemi, politikai, faji, szexuális) és az a fogadalom, mely szerint még fenyegetés hatása alatt sem használja fel az esküt tevő orvosi tudását az emberiség törvényei ellen.

Az eredeti hippokratészi esküben szereplő tilalmak (abortusz és eutanázia tilalma, öngyilkosságban való közreműködés elutasítása) közül csak az abortuszra vonatkozó tilalom maradt meg a modern változatban. A legelső, 1948-as kiadásban az emberi élet tisztelete és megőrzése „a fogantatástól kezdve” kötelező az orvos számára. A későbbi módosításokban az emberi élet tisztelete „annak kezdetétől fogva” formulával találkozunk. Ez utóbbi megfogalmazás teret hagy az egyes országok abortusszal kapcsolatos törvényi szabályozásának figyelembevételére az orvosok részéről.

A genfi eskünek nagyon fontos szerepet szánt a WMA. Funkciója kettős volt: egyrészt kötelező érvénnyel kívánta szabályozni a világ orvosainak alapvető erkölcsi normáit és ezzel univerzalitásra tartott igényt, másrészt a társadalomnak az orvosi hivatásba vetett, megrendült bizalmát kívánta visszaállítani. Ezt a szándékát erősítette meg a világszervezet úgy is, hogy a WMA 1949-es Nemzetközi Orvostikai Kódexében az orvosok kötelességei között sorolta fel a Genfi Deklaráció elveinek betartását (9). Az eskü kötelező erejét demonstrálták azzal is, hogy elfogadását mint feltételt szabták ahhoz, hogy a német orvosokat a 40-es évek végén újra tagjai sorába fogadja a szövetség.

Az eddigieket összefoglalva azt mondhatjuk, hogy a hivatás története folyamán az orvosi eskü fontos szerepet töltött be a hivatás erkölcsi-etikai dimenziójának alakításában. A kollektív hivatásethosz hangsúlyozásával, az orvosok individuális önelkötelezettségének demonstrálásával lényegesen hozzájárult ahhoz, hogy a szekularizált és racionalizált medicina általános etikai irányelvek alakuljanak ki és szilárduljanak meg. A hippokratészi eskühöz való több évezredes ragaszkodás történelmi és társadalmi változások felett álló időtlenséget sugall. Észrevehető azonban, hogy a szöveg nagy részének változatlansága mellett az adott kor társadalmi értékrendje és elvárásai befolyásolják az eskü interpretációját. A hippokratészi eskü mellett megjelenő más fogadalmak pedig egyértelműen jelzik, hogy az orvosi hagyományok mennyire függenek a kor kultúrájától, az orvoslás változásától, sőt az orvosok anyagi státusától.

Az eskük tematikailag a „jó orvos”-sal szemben támasztott – egyéni és társadalmi – követelményeket sorolják fel, a hivatásrend ideális önarcképét közvetítik mind a tagok, mind a közönség számára. Funkciójuk alapvetően a hivatás monopóliumának megerősítése, a hivatás céljainak és feladatainak deklarálása, valamint a belső szabályozás és kontroll biztosítása volt. Ezt a szabályozást az eskük deontológiai, normatív jellege hosszú időn keresztül megfe-

lelő módon tudta biztosítani. Ez részben annak volt köszönhető, hogy a hivatásetika normatív szabályozása összhangban állt az általános társadalomerkölcsi szabályozással (vö. Tízparancsolat). Az egyetemes értékek és a hivatás specifikuma nem váltak külön. A sikeresség másik oka az volt, hogy az orvoslás korlátozottabb tudományos és technikai lehetőségei között az orvosi kötelességek egyértelmű, normatív felsorolása és azok követése működőképes gyakorlatnak bizonyult. Mindez azonban alapvetően megváltozott a 20. században.

Mai értékelés és használat

Egy modern, komplex egészségügyi rendszer keretében egymással találkozó orvos és páciens viszonya ma már alapvetően más, mint Hippokratész korában volt. Ez azonban, úgy tűnik, nem akadályozta annak, hogy kései kollégái is az ő nevére esküdjének fel. Az eskü tekintélyét mi sem mutatja jobban, mint hogy a XX. század második felében is általánosan elterjedt volt az orvosi egyetemeken. Egy 1962-ben publikált nemzetközi felmérés szerint az egyetemek 5%-ában használták az eskü eredeti szövegét (mindegyik egyetem az USA-ban található), 10% a genfi esküt, kb. 50% saját esküformulát használt, amelyik részben támaszkodott a hippokratészi vagy a genfi esküre, a többiek nem használtak esküt (15).

Egy 1993-ban végzett felmérés arra keresett választ, hogy az USA és Kanada orvosegyetemein és orvosi iskoláiban végzett hallgatók milyen esküt tesznek. 157 intézmény válasza alapján a következő adatok érzékeltetik a helyzetet: míg 1928-ban csak az orvosi iskolák 26%-ában volt szokás eskü letétele, addig 1993-ban ez az arány már 98%. Ebből csak egy intézmény használta az eredeti hippokratészi esküt, 43% annak módosított formáját. Az eskük mindegyikében (100%) szerepelt a pácienssel szembeni kötelezettség vállalása, de csak 43% tartalmazta a saját tevékenység iránti felelősségvállalást. Az eskük 14%-a tiltotta az eutanáziát, 8%-a az abortuszt és 3%-a a páciensekkel létesített szexuális kapcsolatot (14).

A vizsgálatból kitűnik, hogy bár az eskü motívumai eltérőek lehetnek az egyes orvosegyetemeken, ám közös vonásuk, hogy normakövető úton, nagyon különböző kötelességeket és tevékenységeket erősítenek, illetve tiltanak meg

Magyarország

Magyarországon mind a négy orvostudományi kar illetve egyetem végzős hallgatói fogadalmat tesznek. A debreceni orvoskar és a budapesti Semmelweis Egyetem leendő orvosai ugyanazt az esküszöveget mondják el, a szegedi és a pécsi karon szokásos fogadalmak eltérnek ezektől (7). Mindegyik szöveg a hippokratészi és a genfi eskü elemeit kombinálja, eltérő hangsúlyokkal. A szegedi hallgatók a becsületükre esküsznek a pécsiek a fogadalmat kifejezést hasz-

nálják, a másik két egyetem végzősei egyszerűen csak esküsznek. Ez az egyszerű tény azt jelzi, hogy a modern, természettudományos medicina korában a transzcendentális autoritásokra és/vagy értékekre való hivatkozás utolsó eleme is eltűnik. Helyén csak a kérdés marad: a tiszteletré méltó szimbólumon túl van-e tényleges kötelező ereje és vajon a gyakorlatban realizálhatók-e az eskü normái.

Mind a négy esküben szerepelnek a klasszikus alpnormák: a beteg javát szolgáló elkötelezettség, a titoktartás, a hivatáshoz méltó magatartás; az adott egyetem iránti lojalitás. Az eredeti esküben szereplő abortusz- és eutanáziatilalom egyáltalán nem található meg ezekben a szövegekben. A genfi eskü szövegére rímel a betegek közötti bármilyen különbségtétel tilalma. Új elem az orvosi ismeretek állandó gyarapításának követelménye, mint erkölcsi parancs, amely nyilván a gyorsan változó tudományos háttér és a rohamosan bővülő információk hatására került a szövegekbe. A társadalom iránti elkötelezettségre utal mind a négy esküben, hogy az orvos tudását nemcsak a betegségek gyógyítására, hanem azok megelőzésére és az egészség megtartására is köteles felhasználni. Viszont egyedül a pécsi esküszövegben található meg a fogadalom, mely szerint az orvos a betegek és hozzátartozóik emberi méltóságát és jogait tiszteletben tartja.

A fent említett alpnormák mellett pozitív módon kifejtett, tételes erkölcsi kötelezettségek nem szerepelnek. Ez betudható annak is, hogy az eskü formája – a rövid, tömör, felsorolás-szerű imperatívuszok – nem teszik lehetővé az erkölcsi kötelezettségek részletes kifejtését. Valószínűleg szerepet játszik az is, hogy ezek a követelmények ma korántsem egységesek a hivatáson belül, és nincs róluk konszenzus a társadalomban sem. A debreceni és a budapesti esküszöveg ezt a problémát egy általános kötelezettséggel hidalja át: „Az orvosi működéssel kapcsolatos etikai követelményeket tiszteletben tartom”. Aki ezt az esküt leteszi, nem tudja pontosan, hogy mire esküszik fel. Ugyanis míg a titoktartás normája egységesen értelmezhető, addig kérdés, hogy napjainkban, egy konkrét esetben, pl. egy életfenntartó kezelés folytatásának vagy leállításának dilemmájában mennyire nyújt eligazítást a „hivatásomat lelkiismeretesen gyakorolom” formula (szegedi szöveg), vagy „az etikai követelményeket tiszteletben tartom” fogadalma (debreceni és pesti szöveg). Az első esetben – azonkívül, hogy túlságosan nagy teher hárul az orvos lelkiismeretére – a szubjektivitás a probléma, az, hogy minden orvos másként döntene, még akkor is, ha mindegyikük a „beteg javát” tartaná szem előtt. A második változatban az a kérdés, hogy kik és milyen elvek alapján határozzák meg az orvosi működéssel kapcsolatos betartandó etikai követelményeket? Az orvosok? A betegek? A társadalom? A biztosító társaságok?

Mindezek után joggal vetődik fel a kérdés, hogy mi az orvosi eskü funkciója napjainkban; van-e, s ha igen, miben áll a kötelező ereje? Az orvosi eskü kötelező érvénye általában nem jogi, hanem erkölcsi megalapozású. Betartásának garanciája részben a lelkiismeret (becsületemre fogadom), részben a hi-

vatás mint erkölcsileg azonos elveket és normákat valló csoport. Funkciói közé sorolhatjuk a szubjektív elkötelezettség ünnepélyes és nyilvános demonstrálását, a kollektív elkötelezettség és kollegiális kontroll megerősítését és a tradíció őrzését. Ez a három funkció a gyakorlatban természetesen egybeolvad, nem különül el élesen egymástól.

A tradíció őrzése a legfelismerhetőbb és tudatosan továbbvitt eleme az eskü mai használatának. Lényeges szerepe van az erkölcsi elvek és normák személyes vállalásának hangsúlyozásában, s ez azért is nagyon fontos, mert a legrészletesebb törvényi szabályozás sem képes pótolni vagy helyettesíteni az orvos szubjektív morális elkötelezettségét. Az eskü szabályozó funkciója napjainkban meglehetősen problematikus. Ennek egyik oka, hogy a gyógyító és egészségmegőrző tevékenység tudományos és technikai potenciálja gyorsabban növekedett, mint az ezekkel való bánás képessége. A másik ok, hogy a klasszikus, kétpólusú orvoslás olyan sokrétűvé és széleskörűvé vált – és ehhez olyan sok külső (társadalmi, gazdasági) befolyásoló tényező társult –, hogy annak szabályozására már nem elegendő a hagyományos norma – katalógus jellegű felsorolás. Az a tradicionális felfogás pedig, hogy az orvos morális kötelességei felismerhetők és levezethetők az orvosi szerep elemzéséből (18), először az orvos szerepének modern, 20. századi értelmezését tenné szükségessé.

Az eskü modernizálásával kapcsolatos törekvések

Az Amerikai Orvosok Szövetsége és a BMA 1997-ben kezdeményezték az eskü szövegének újrafogalmazását (17). Az új esküvel szeretnék elérni, hogy a szakma ismét elkötelezze magát a betegek érdeke mellett úgy, hogy új, modern értékeket is, mint pl. a betegek önrendelkezési jogát, fontosnak nyilvánítsanak.

Az új tervezetben nem található meg az esküszövegek klasszikus formája (becsületemre fogadom, esküszöm), helyette a hivatás minősítését találjuk: „Az orvoslás olyan privilégium, amely fokozott felelősséggel jár”. A hivatás lényege – a tradíciónak megfelelően – a betegek orvosi érdekének, üdvének szem előtt tartása, a jótékonyág és az ártalom elkerülése. A hagyományos orvosi erényekből a becsületesség, a betegek iránti tisztelet és részvétel szerepelnek.

A modern idők és a modern bioetikai szemlélet hatását mutatja több passzus. A legfontosabb talán a páciensek jogainak tiszteletben tartása, a döntéseikhez szükséges őszinte információk rendelkezésre bocsátása és a páciens döntésének elfogadása (hacsak az nem jelent kockázatot vagy veszélyt másokra nézve).

Az eskü az orvos kötelességévé teszi azon csoportok jogainak tiszteletét, akik koruknál, helyzetüknél vagy mentális állapotuknál fogva nem tudják megfelelő módon és eszközökkel kifejezni érdekeiket. A korlátozott döntési képességekkel rendelkező betegek lehetőségei szerinti bevonása az őket érintő döntésekbe teljesen új eleme az eskünek.

A hivatás függetlenségének elve, a politikai befolyásolás visszautasítása és a páciensek (szociális helyzet szerinti) megkülönböztetésének elutasítása a hivatás pozitív önképét sugallják, és a páciensek bizalmának a megerősítését szolgálják. Új és nagyon érdekes az a kitétel, mely szerint az orvos sem személyes hasznát, sem hivatali előmenetelét nem helyezheti a betegek iránti kötelezettségei fölé.

Az emberi élet különleges értékének és méltóságának elismerése tulajdonképpen a hippokratészi eskü óta jelen lévő eleme minden fogadalomnak, de a törvényileg szabályozott abortusz elfogadása már eltérés a több évszázados tradíciótól.

Minőségileg új gondolat annak elismerése, hogy „az emberi élet meghosszabbítása nem kizárólagos célja az egészségügyi ellátásnak”. Lényeges változás az értelmetlen, illetve eredménytelen kezeléssel való lemondás és az is, hogy az orvosnak el kell ismerni az informált és kompetens betegnek a kezelés visszautasításához való jogát.

Ehhez csatlakozik az orvosi tudás határainak elismerése és a kollégákkal való konzultáció, mint erkölcsi követelmény beiktatása a szövegbe. A tudományos haladással való lépéstartás pozitív kötelessége más esküszövegekben – pl. magyar fogadalomban – is szerepel, újdonság itt a nem megfelelő gyógy módok leküzdésére tett ígéret. A kollégákkal való hagyományos szolidaritás ebben az esküben is szerepel, a munkatársak iránti tisztelet, a tudás megszerzésének etikai követelményével együtt.

Különösen figyelemre méltó, és a hagyományos eskükben nem szereplő, erkölcsi parancs a tévedések, hibák elismerése és bevallása, valamint a kollégák figyelmeztetése saját hibáikra.

A tervezet utolsó passzusa az orvosnak a közösség iránti elkötelezettségével és felelősségével foglalkozik. Ilyen típusú elköteleződés nem szokatlan az újkor kezdete óta használatos eskükben, de ebben a változatban felerősödik a hivatás felelőssége és ezzel összefüggésben az önként vállalt erkölcsi szerep: az orvos kötelezi magát, hogy szembeszegül a nemzetközileg elfogadott emberi jogok megsértőivel. Továbbá kötelezi magát, hogy igyekszik megváltoztatni azt a jogrendet, amely ellentétes a páciensek érdekeivel és az orvosi etikával.

Végül egy egészen új, a 20. század változásaival is összefüggő és szintén a bioetika hatását mutató elem található még az esküben: az anyagi eszközök igazságos és humánus elosztásáról szóló ígéret. Ennek pontos értelmezése azonban gondot jelenthet a gyakorlatban.

A tervezett új eskü formailag kevésbé emlékeztet a hagyományos fogadalmakra. Több benne a leíró elem, a felsorolás, és kevesebb a felhívó, felszólító megfogalmazás. Bár egy etikailag fontos szövegről van szó, maga az etika kifejezés összesen kétszer fordul elő benne. D. Gersten véleménye szerint az új eskü tervezetben „nincs elég szív. Nem ösztönöz és nem lelkesít” (17).

Tartalmában a tervezet nagyon sok új elemet hordoz, ami válaszként értékelhető az utolsó 50 év kihívásaira. Helyet kapnak benne a modern bioetika fő elvei: az autonómia elve és az emberi jogok, a „ne

árts” és a „segíts!” parancsa, az igazságosság. Mindez arra utal, hogy a szöveg készítői felismerték: ha a hagyományosan használt eskü be akarja tölteni funkcióját a modern medicina korában, akkor támaszkodnia kell a bioetika korszerűbb, a mai viszonyoknak inkább megfelelő elveire és szemléletmódjára.

Ami elgondolkodtató: az új eskü lényegét tekintve ugyanúgy normatív szabályozásra törekszik, mint a hagyományos eskük, vagyis kötelező jelleggel írja elő az orvosoknak az egyes normák betartását. *Macara* az esküt kommentálva hangsúlyozza: nagyon fontos, hogy az orvosoknak legyenek egységesen lefektetett etikai elvei, amelyek nyilvánosan is megerősítik a hivatás által vállalt felelősséget. Ezeknek az elveknek útmutatóul kell szolgálniuk az egyre bonyolultabbá váló etikai döntésekben, amelyekkel az orvosok működésük során találkozni fognak (17).

Az eskünek a páciensautonómia vonatkozó elemei reálisan megvalósíthatónak tűnnek, mivel harmonizálnak a legtöbb európai és angolszász országban már elterjedt modern bioetikai szemléletmóddal. Nyitott kérdés azonban, hogy mit ért(het)ünk értelmetlen kezeléssel, mit takar és meddig terjed a páciens iránti bizalom. Még több kérdést (és kételyt) vetnek fel a hivatás önmagával szemben támasztott követelményei: saját érdek (profit) háttérbe szorítása, a hibák beismerése, a közösség pozitív befolyásolása, a jog megváltoztatásának igénye. Ezek olyan hivatásképet sugallnak, amely összességében bizalomkeltő és erkölcsi elismerésre tarthat számot, de ismételt felveti a kérdést: vajon reálisak-e ezek az elvárások az orvosokkal szemben, és a páciensek joggal támaszkodhatnak-e rájuk az orvos-beteg kapcsolatban?

Hogy ez a kétely nem alaptalan, azt bizonyítja a közelmúltban megjelent új, nemzetközi orvosetikai kódex. A charta szerzői – írja *Harold C. Sox* – abból a megállapításból indultak ki, hogy az orvosi gyakorlat körülményei arra csábítják az orvosokat, hogy feladják a páciensek jóllétének elsődlegessége iránti elkötelezettségüket (16). A *The Lancet* és az *Annals of Internal Medicine* által párhuzamosan publikált charta kimondott célja, hogy helyreállítsa a társadalom megrendült bizalmát az orvosi hivatás iránt. E cél elérése érdekében az orvosoknak újra el kell kötelezniük magukat, egyénileg és kollektív módon, a páciensek és a közösség szolgálatára. A charta a három alapelv (a páciens jólléte, a páciens autonómiája, társadalmi igazságosság) mellett tíz pontban foglalja össze a kötelezettségek konkrét tartalmát (13, 16).

Összegzés

Azok az értékrendszerek, amelyek az orvosi etikára és ezen belül az orvosi eskükre hatottak és hatnak, maguk is bonyolult történelmi, társadalmi, kulturális, vallási és politikai tényezők által meghatározottak. Magának a medicinának a belső dinamikája is hatással van az orvosi hivatás önértékelésére és ön-

meghatározására. Az eskü, mint a hivatás önképének demonstratív eleme, magában hordozza és magába sűríti az ebből a helyzetből fakadó ellentmondásokat. Az eskü mai megítélésében fontos elem egyrészt a szabályozó és kontrolláló igény és ennek realizálhatósága közötti különbség, másrészt a morális viselkedés és annak etikai megalapozása közötti különbség. Ezért külön kell választanunk az esküben szereplő normák kérdését a normák betartásának garanciáitól. Az orvosi eskü ma inkább deklarálja, mintsem garantálja a morális viselkedést.

A normatív szabályozás kétségtelenül azt a látszatot kelti, hogy a mindennapi orvosi tevékenység valamennyi dilemmájára megadható a válasz. Valójában erre egyetlen eskü, vagy kódex sem képes, nem tud erkölcsi konfliktus esetén konkrét megoldást javasolni, nincs mérlegelési lehetőség, erkölcsi indoklás stb. Olyan erkölcsi parancsok vannak felsorolva, amelyeket be kell tartani bármilyen következmények árán is, elsősorban önértékük miatt. Mégis azt mondhatjuk, minden nehézség ellenére szükség van esküre, kódexre, mert a hivatás erkölcsi standardjait rögzítik, lefektetik azokat a normákat, általános jogokat, köteleességeket, értékeket, amelyek erkölcsileg orientálják a szakma gyakorlóit. A probléma továbbra is inkább az, hogy az eszközövek kevésbé érzékenyek az orvosi szerepben, az egészségügyi rendszerben, és az orvosi technológiában időközben bekövetkezett változásokra, valamint az ezekre reflektáló etikára, pl. a bioetikára. Pedig a bioetika a maga analitikus módszerével képes bemutatni egy-egy erkölcsi konfliktus természetét, elősegítve ezzel a beteg és az orvos döntését. Az orvosi eskük normaszövegei és a bioetika globálisabb megközelítése együtt, nagyobb erkölcsi biztonságot nyújthat az egészségügyben – természetesen sok más, társadalmi és gazdasági, tényezővel együtt – az erkölcsi problémák megértésében és az erkölcsileg tudatos mérlegelésben, döntésben az orvos számára. A két-

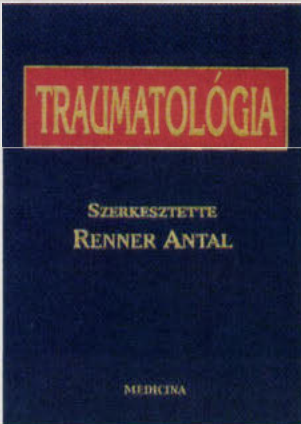
féle etikai szemlélet egymásra utaltságát mi sem bizonyítja jobban, mint az a markáns hatás, amit a bioetika gyakorol a hagyományos eszközövek modernizálására.

IRODALOM: 1. *Amelung, E.*: Ethisches Denken in der Medizin. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 1992, 77. old. – 2. *Balázs P.*: Alkalmazotti hivatáserkölc és üzleti orvoslás ellentéteinek eredete a magyar orvostikában. Kandidátusi értekezés. Budapest, 1994. 69-72. old. – 3. *Bauer, A.*: Der Hippokratische Eid. Medizinhistorische Neuinterpretation eines (un)bekanntes Textes im Kontext der Professionalisierung des griechischen Arztes. Zeitschrift für medizinische Ethik, 1995, 41, 141-148. – 4. *Cruess, R. L., Cruess, S. R., Johnston, S. E.*: Professionalism: an ideal to be sustained. The Lancet, 2000, 356, 156-159. – 5. *Danó A.*: Megváltozna a hippokratészi eskü? Népszabadság, 2002. február 27. – 6. *Donald, I.*: Doctors in the UK: their new professionalism and its regulatory framework. Lancet, 2001, 358, 1807-1810. – 7. *Gaizler Gy.*: Az orvosi eskü változásai. LAM, 1994, 4, 394 – 8. *Hegedűs Sz.*: Modernizálják az orvosi esküt. Délmagyarország, 2002. február 18. – 9. *Kovács J.*: A modern orvosi etika alapjai. Bevezetés a bioetikába. Függelék. Medicina, Budapest, 1997. 601-618. old. – 10. *Labisch, A., Paul, N.*: Aertzliche Gelöbnisse. In Lexikon der Bioethik. Szerk.: Korff, W., Beck, L., Mikat, P. Gütersloher Verlagshaus, Gütersloh, 1998, 249-254. old. – 11. *Leven, K-H.*: The Invention of Hippocrates: Oath, Letters and Hippocratic Corpus. In Ethics Codes in Medicine. Szerk.: Tröhler, U., Reiter-Theil, S. Ashgate Publishing Ltd, Aldershot, 1998, 3-23. old. – 12. *Lüth, P.*: Die Leiden des Hippokrates oder Medizin als Politik. Luchterhand, Darmstadt und Neuwied, 1975. – 13. Medical professionalism in the new millennium: a physicians' charter. The Lancet, 2002. 359, 520-522. – 14. *Orr, R. D., Pang, N.*: The Use of the Hippocratic Oath: A Review of 20th Century. Practice and a Content Analysis of Oaths Administered in Medical Schools in the U.S. and Canada in 1993. <http://www.imagerynet.com/hippo.ama.html> – 15. *Siefert, H.*: Aertzliche Gelöbnisse. In Lexikon Medizin, Ethik, Recht. Szerk.: Eser, A., Lutterotti, M von., Sporken, P. Herder Verlag, Freiburg Basel Wien, 1989, 113-122. old. – 16. *Sox, H. C.*: Medical professionalism in the new millennium: A physician charter. Ann. Intern. Med., 2002, 136, 243-246. – 17. The Modern Oath of Hippocrates. <http://www.imagerynet.com/hippo.ama.html> – 18. *Veitch, R. M.*: Liberalismus und hippokratische Tradition. In Bioethik in den USA. Methoden Themen Positionen. Szerk.: Sass, H-M. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1988, 229-231. old.

(Kapocsi Erzsébet dr., Szeged, Szentháromság u. 5. 6722)

MEDICINA KÖNYVKIADÓ

ajánlata



Traumatológia


Szerkesztette: Renner Antal

Második, javított és bővített kiadás

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

Prof. Dr. Renner Antal

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



FONTOSABB ORVOSSZAKMAI PORTÁLOK

3. Orvosi adatbázisok-Könyvtárak

Biomedcentral	http://www.biomedcentral.com
BIODIGIT-Egészségügyi Katalógus	http://www.biodigit.hu/eukat/
Clinical Pharmacology Online	http://cp.gsm.com
Deutsche Zentralbibliothek für Medizin	http://www.zbmed.de
Deutsches Cochrane Zentrum	http://www.cochrane.de/deutsch/index.html
Docindex	http://docindex.hu
Drug InfoNet	http://www.druginfonet.com
Egészségügyi Módszertani Levelek	http://www.medinfo.hu/weblap/mtlev.htm
Eü-i Termék-, Műszer-, és Anyaggyártó és forgalmazó	http://www.medem.hu
Eü-vel kapcsolatos jogszabályok	http://www.min.hu/jogszab.htm
Gyógynövénytár	http://www.vitalitas.hu/ismerettar/tgy/tgya.htm
Harvard Library of Medicine	http://www.countway.med.harvard.edu/
HealthGate-Free Medline	http://www.healthgate.com
Herb-Med	http://www.herbmed.org
Internal Medicine	http://www.im.org
Idegsebészeti Könyvtár	http://www.c3.hu/~mavideg/konyvtar.htm
JATE Egyetemi Könyvtár	http://libra.bibl.u-szeged-hu/opac/homepage-hu.html
J. of Medical Internet Research	http://www.jmir.org/index.html
Karolinska Institut Univerity Library	http://www.kibic.ki.se/index_en.html
Kenézy Könyvtár Debrecen	http://www.clib.dote.hu
Közös Elektronikus Katalógus	http://www.kozelkat.iif.hu
Medical Tribune	http://www.medical-tribune.de/
MEDINFO	http://www.medinfo.hu
MEDSCAPE	http://www.medscape.com
MTA Könyvtára	http://www.mtak.hu
Magyar Egészségügyi Listák	http://www.medlist.com/Magyar/
Magyar Online Gyógyszer-adatbázis	http://www.pharminindex.hu/index.phtml
Magyar Orvosi Bibliográfia	http://sunny.medinfo.hu:8082/cgi-bin/wl.sh
Med-Courier adatbázisok	http://www.med-courier.com
Medicine online	http://www.meds.com
MEDLINE	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/
Német Eü-i Szaknévsor	http://www.euromedizin.com/index.htm
Neue Medien	http://www.uptodate.com
O. Egészségügyi Szakkönyvtár	http://vega.medinfo.hu
O. Eü-i Információs Intézet és Könyvtár	http://www.medinfo.hu
Orvosegyetemi Továbbképző Adatbázis	http://www.sote.hu/htsz/tartalom.htm
Osztrák Orvosi Adatbázis	http://www.medicalnet.at
PTE OTK Központi Könyvtára	http://www.pote.hu
PharmaData	http://www.imedia.hu
Pharmanet-Gyógyszeradatbázis	http://www.pharmanet.hu
Pharminindex-MediMedia	http://www.pharminindex.hu
PubMed	http://www.ncbi.nlm.nih.gov
SE Központi Könyvtár	http://www.lib.sote.hu
Szakinfo	http://www.szakinfo.hu
The Cochrane Collaboration	http://www.cochrane.de
The Internet Drug Index	http://www.rxlist.com/
U.S. National Library of Medicine	http://www.nlm.nih.gov/
Virtual Library	http://www.ohsu.edu
Yahoo-Health-Medicine	http://d3.dir.dcn.yahoo.com/health/medicine/
e-Journal of Medicine	http://www.ejmed.com

Ecstasy okozta akut májelégtelenség

Ibrányi Endre dr.¹ és Schönleber Julianna dr.²

Fővárosi Szent László Kórház, IV. Fertőző Belgyógyászat, Budapest
(osztályvezető főorvos: Prinz Gyula dr.)¹

Patológiai Osztály (osztályvezető főorvos: Szabó Zsuzsanna dr.)²

Ecstasyt, a szintetikus amfetamint széles körben használják, mint „discodrogot”, mert eufóriát okoz, és megszünteti a fáradtságot. Kezdetben kevésbé toxikus szernek tartották, de később ismertté vált különböző fokú károsodást, sőt halált okozó mellékhatása. A 23 éves nőbeteg már korábban is kipróbálta az Ecstasyt, felvételét megelőző hónapban azonban nyolc tablettát vett be. Az utolsó elfogyasztása után 6 nappal icterusos lett, és kilenc nappal később a protrombinszint már igen alacsony volt. A gyors állapotromlás miatt a májtranszplantáció indokolt lett volna, de megfelelő donor hiányában csak ismételt plazmaferézist végezhetünk. A boncolás masszív májnecrosist talált.

Kulcsszavak: Ecstasy, akut májelégtelenség

Acute liver failure caused by Ecstasy. Ecstasy is a synthetic amphetamine widely used as a „week-end” recreational drug because it produces euphoria and eliminate the sense of fatigue. It was initially considered to be a drug with few toxic effects, but later various complications and even fatal cases have been reported. Although the 23 year old woman already tried the Ecstasy in the past, but during the month before the admission she took 8 pills. She became icteric after 6 days taking the last pill and 3 days later her prothrombin level became very low. Due to the rapid deterioration we planned liver transplantation, but since there was no acceptable donor, we could only make plasmapheresis. The autopsy proved severe liver necrosis.

Key words: Ecstasy, acute liver failure

A 3,4-methylenedioxyamfetamint (Ecstasy) 1914-ben, mint étvágycsökkentőt törzskönyvezték. Hangulatjavítóként az 1970-s évek óta használják. Mint kedélyjavítót könnyű discodrogként tartják számon. Használata során derült ki, hogy számos mellékhatása lehet. Okozhat szívritmuszavart, diszszeminált intravasculáris coagulopathiát, rhabdomyolysist, akut veseelégtelenséget, malignus hyperthermiát, aplasticus anaemiát, agyvérzést, agyi infarktust, különböző fokú májkárosodást (8). Az alábbiakban egy fiatal nőbeteg kórtörténetét ismertetjük, aki Ecstasy szedését követően kialakuló májelégtelenségben halt meg.

Esetismertetés

A 23 éves nőbeteg anamnézisében tonsillectomia, 1980-ban tüdőgyulladás szerepelt. Mint később kiderült, korábban ritkán fogyasztott 1-1 tablettát Ecstasyt. 2001. augusztus 25-én icterus miatt utalták kórházunkba. A felvételt megelőző egy hónapban összesen nyolc tablettát Ecstasyt fogyasztott, az utolsót felvétele előtt kilenc nappal vette be. Két hete erőtlén, gyenge lett, étvágya elromlott, hányingere volt. Vizelete színét nem figyelte, széklete egy hete világossá vált, három napja észlelték sárgaságát.

Felvételekor bőre sárga, májtáji nyomásérzékenységet jelez, mája nem tapintható. A tapinthatatlan máj a kifejezett icterus mellett, és főleg az alacsony protrombinszint súlyos májbetegségre utalt. Két nappal később már aluszékony, a

protrombinszint tovább csökkent, egyértelművé vált az akut májelégtelenség. Úgy gondolva, hogy májtranszplantáció szükséges lehet, konzíliumot kérünk. Dr. Kóbori László (SOTE Transzplantációs Klinika) a transzplantációs listára felvételét indokoltan tartotta. Az akut májelégtelenség egyértelmű, csak az etiológia tisztázatlan. A beteg ismételt rákérdezésre is tagadja a drogfogyasztást. Ekkor azonban döntő fordulat következett be. A betegségről értesült a lány barátja, és barátja. A barát közölte, hogy azért szakítottak, mert a lány időnként Ecstasyt szedett. A barátja pedig, akivel együtt volt Görögországban, ismeri a pontos tényeket. Állapotromlás miatt két nappal később plazmaferézis történt, utána naponta végeztek plazmaferézist, az utolsót ápolásának 13. napján. A felvételt követő hatodik napon állapotrosszabbodás miatt intenzív osztályra helyezés vált szükségessé. Az áthelyezést követő napon intubációra került sor, majd gépi lélegeztetésre szorult. Egy nappal később a pupillák fényemerevvé váltak. Ápolásának 14. napján meghalt.

Jellemző laboratóriumi leleteit az 1. táblázat tartalmazza.

A karbamidnitrogén-érték ápolásának tizedik napjáig normális volt, utána is csak enyhén emelkedett, maximum 13,9 mmol/l értékig. A szérumammónia-szint az ötödik napon 129 mmol/l, mely a plazmaferézis hatására normalizálódott. EEG a tizedik ápolási napon súlyos diffúz metabolikus funkciózavart igazolt, coma C-stádiumot véleményeztek. Ezen a napon történt koponya-CT agyödémát mutatott, vérzés nem igazolódott. Az etiológia tisztázására végzett vírusserológiai vizsgálatok: hepatitis A-, B-, C-vírus, CMV-, EBV-, HIV-fertőzés lehetőségét kizárták.

A kórbonctani vizsgálat során 470 gramm súlyú májat találtak. A máj tokja sima, finoman ráncolható, halvány szederjes, tapintata tömött, gumiszerű volt. A metszleten a lebenykés szerkezetet nem lehetett felismerni, halvány-szürke alapon finom, sötét szederjes hálózat volt sejtető.

1. táblázat: Laboratóriumi leletek

	1. nap	3. nap	5. nap	7. nap	10. nap	12. nap	14. nap
GOT (U/l)	2943	1909	1189	285	106	168	141
GPT (U/l)	2336	2191	1170	454	162	70	59
GGT (U/l)	242	200	170	50	22	15	12
Alk. f. (U/l)	492	390	350	322	246	106	168
Se. Bi. (mmol/l)	338	401	455	381	403	315	314
Proth. (%)	17	11	0	21	28	30	20

GOT = glutaminsav-oxalecetsav-transzamináz; GPT = glutaminsav-piroszólósav-transzamináz; GGT = gamma-glutamil-transzpeptidáz; Alk. f. = alkalikus foszfatáz; Se. Bi. = szérumbilirubin; Proth. = protrombin

A szövettani vizsgálat masszív májnecrosist igazolt. A mikroszkópos szerkezet nem volt felismerhető. A vizsgált metszetekben megőrzött májszövetet nem találtak. A kiterjedt, térképszerűen összefolyó necroticus területeken extravasalisam vörösvértesteket, hemosziderint, fagocitáló macrophagok tömegét találták. Közöttük epeúti ductusra emlékeztető struktúrák kis csoportja volt megfigyelhető.

Megbeszélés

Az Ecstasyt általában könnyű drognak tartják, és igen elterjedten használják. Hollandiában 50–100 000-re teszik a fogyasztók számát (4). Angliában 500 000 felett vallották magukat heti fogyasztónak 1992-ben (8). Megfelelő magyar adattal nem rendelkezünk. A KSH statisztikai évkönyv szerint a regisztrált új kábítószer-fogyasztó 2000-ben 4701, 2001-ben 4342, és közülük 8, illetve 7% fogyasztott amfetamin típusú vegyületet. Használhatóbb *Demetrovics* vizsgálata (amfetamin- és Ecstasy-használat budapesti diszkókban), aki 1997-ben budapesti táncos szórakozóhelyeken 373 fiatalot kérdezett meg drogfogyasztásukról, és a megkérdezettek 27,9%-a kipróbálta az Ecstasyt. A hazai fülnek kicsit szokatlan a holland szerzők (9) csoportosítása: közepes fogyasztók azok, akik 50 tableta alatt, erős fogyasztók azok, akik e felett szedik az Ecstasyt. Tény, hogy a májkárosodás megjelenése nem függ a dózistól, hisz az 50 tablettánál többet fogyasztók csoportjában sem írtak le májkárosodást (9). Ugyanakkor 1 tableta bevétele is icterust okozhat (2). Barcelona környékén a 25 év alattiaknál az Ecstasy az akut májbetegségek második legfontosabb oka (1).

Nem ismert, hogy az Ecstasy pontosan hogyan okoz májkárosodást. Okozhatja maga az alapvegyület, lehet, hogy valamelyik metabolitja, de a kontamináció sem zárható ki. A portális térben leírt nagyszámú eozinofilsejt, a hiperszenzitivitás lehetőségére utal (1, 4). Olyan adat is ismert, hogy az alacsony debrizokvin 4-hidroxiiláz-aktivitással rendelkezők érzékenyebbek az Ecstasy-toxicitásra (1). Bonyolítja a kérdést, hogy a májkárosodás megjelenése a drog fogyasztása után néhány nappal, de akár három héttel később is jelentkezhet. Esetünkben az utolsó tableta bevétele után hat nappal jelentkezett a sárgaság.

Általában a toxikus hepatitisra az a jellemző, hogy a reexpozió igen súlyos következménnyel, gyakran atrophia hepatiszal jár. Az Ecstasyra ez nem

igaz, mert több drogos is a toxikus hepatitis után folytatta a kábítószeresedést, újból icterus jelentkezett, de a betegség nem volt súlyosabb, mint az első esetben (4, 10). Ismert olyan irodalmi adat, hogy az Ecstasy krónikus májkárosodást okoz (4). Gyakoribb az akut hepatitiszerű kép (1, 2, 4, 6, 10), ilyenkor a szövettanra jellemző a kiterjedt necrosis a kettes-hármas régióban, a kiszélesedett portális tér gyulladt, oedemás (az infiltrátumban sok az eozinofil sejt), periportalisan fokális necrosis és microvesicularis steatosis is előfordulhat (1). A drog fogyasztása okozhat atrophíát is. *Ellis és mtsai* nyolc akut májelégtelenségről számoltak be (3). Három beteg tüneti kezelésre gyógyult, egy meghalt a májtranszplantáció előtt, négy esetben pedig májtranszplantáció történt. A négy transzplantáción átesettek közül csak egy a sikeres túlélő, a másik három a transzplantációt követő komplikációkban halt meg. *Henry* (7) egy sikeres transzplantációról és egy meghaltról tudósít.

A hazai irodalomban olvashatunk egy heroin és Ecstasy által okozott hirtelen halálról (5), de toxikus májkárosodásról nem. Úgy gondoltuk, hogy nálunk is fel kell hívni a figyelmet ennek a drognak a veszélyeire. Fiatal betegünk ismételt rákérdezésre is tagadta a drog fogyasztását, míg a vele együtt kábítószert fogyasztó barátja meg nem jött, aki végül megoldotta a rejtélyt. Az Ecstasy hatását betegünk mindig Redbull energiával „erősítette”.

IRODALOM: 1. *Andreu, V., Mas, A., Bruguera, M. és mtsai:* J. Ecstasy: a common cause of severe acute hepatotoxicity. *J. Hepatol.*, 1998, 29, 394-397. – 2. *Dykhuizen, R. S., Brunt, P. W., Atkinson, P. és mtsai:* Ecstasy-induced hepatitis mimicking viral hepatitis. *Gut*, 1995, 36, 939-941. – 3. *Ellis, A. J., Wendon, J. A., Williams, R.* Acute liver damage and ecstasy ingestion. *Gut*, 1996, 38, 454-458. – 4. *Filder, H., Dhillon, A., Gertner, D. és mtsai:* Chronic ecstasy /3,4 methylene dioxymetamphetamine/ abuse a recurrent and unpredictable cause of severe hepatitis. *J. Hepatol.*, 1996, 25, 563-566. – 5. *Gerevich J., Bácskai E., Kerekes M. F.:* Halálos kimenetelű heroin és ecstasy együtthatás. *Psychiat. Hung.*, 2000, 15, 583-586. – 6. *Gorard, D. A., Davis, S. E., Clark, M. L.:* Misuse of ecstasy. *Br. Med. J.*, 1992, 305, 309. – 7. *Henry, J. A., Jeffreys, K. J., Dawling, S.:* Toxicity and death from 3,4 methylenedioxymetamphetamine (ecstasy). *Lancet*, 1992, 340, 384-387. – 8. *Milroy, C. M., Clark, J. C., Forrest, A. R. W.:* Pathology of death associated with ecstasy and eve misuse. *J. Clin. Pathol.*, 1996, 49, 149-153. – 9. *Reneman, L., Booij, J., Bruin, K. és mtsai:* Effects of dose, sex, and long-term abstinence from use on toxic effects of MDMA (ecstasy) on brain serotonin neurons. *Lancet*, 2001, 358, 1864-1869. – 10. *Shearman, J. D., Chapman, R. W. G., Satsangi, J. és mtsai:* Misuse of ecstasy. *Br. Med. J.*, 1992, 305, 309.

(Ibrányi Endre dr., Budapest, Gyáli út 5–7. 1097)

Fejlődési rendellenességek

Hypospadiasis és koraterhességben retardált növekedés. Hussain, N. és mtsai (University of Connecticut School of Medicine, Farmington, CT 06030-2948, USA): *Pediatrics*, 2002, 109, 473-478.

A szerzők két újszülött intenzív centrumban 1987. és 2000. április között a felvett 6738 fiú újszülött körében előforduló hypospadiasis eseteket tekintették át. A terhességi korhoz viszonyítva 1112 kis újszülött közül 43-nak (3,83%), a 4626 megfelelően fejlett között 59-nek (1,27%) és a terhességi korhoz viszonyítva 505 nagy újszülött között 2-nek (0,39%) volt hypospadiasisa. Adataik azt mutatták, hogy a hypospadiasis szignifikánsan gyakoribb a kis súlyúak között, és fordítva legtrikább a nagy súlyúak között. Rejtettheréjűség 27%-ban fordult elő a hypospadiasisban szenvedők között.

A 13 éves vizsgálati periódusban a hypospadiasisok előfordulása tízszeresére nőtt a két intézményben.

Jakovovits Antal dr.

A macrolid antibiotikumok praenatalis rendelése és az infantilis hypertrophiás pylorusstenosis. Cooper, W. O. és mtsai (Division of General Pediatrics, Vanderbilt University, Nashville, TN, USA): *Obstet. Gynecol.*, 2002, 100, 101-106.

A szerzők retrospektív vizsgálataikat az 1985–1997 között született csecsemőkön-gyermeken végezték, akik anyja a terhességben erythromycin vagy nem erythromycin macrolid antibiotikumot kapott. Erythromycint 22 418-an kaptak, és közülük 53 gyermekének lett hypertrophiás pylorusstenosisa, ami 2,4/1000 gyakoriságnak felel meg. Nem erythromycin macrolid antibiotikumot 1287-en kaptak, és közülük 6 gyermekének lett pylorusstenosisa, ez 4,7/1000 gyakoriság. Végül 95 386 terhes egyik antibiotikumból sem kapott, és gyermekeiknél 198 pylorusstenosis fordult elő, ez 2,1/1000-nek felel meg. A macrolid antibi-

otikumok használata és a gyermekek hypertrophiás pylorusstenosisának társulása csekély számban fordult elő, bár a gyakoriság kétszerese az erythromycint szedők, vagy egyik antibiotikumot sem szedők gyermekeinél tapasztalt gyakorisághoz képest.

A szerzők megjegyzik még, hogy a nem erythromycin macrolidet gyakrabban írják fel az orvosok a szexuálisan átvihető betegségekben szenvedőknek. Ezért előfordulhat, hogy a pylorusstenosis a vizsgálat tárgyát nem képező tényezővel társul.

Jakovovits Antal dr.

Megalourethrával társult distalis húgycsőelzáródás első trimeszteri kórisméje, VACTERL társulásával. Krapp, M. és mtsai (Department of Obstetrics and Gynecology, Ratzeburger Alle 160, D-23538 Lübeck, Németország): *Praenat. Diagn.* 2002, 22, 422-424.

A 28 éves, 12 hetes terhes magzatának szonográfias vizsgálata során nagy hasi cystát találtak. A húgyhólyag enyhén nagyobb volt. A terhesség 13. hetében a jobb vese hyperechogen volt, és a húgycső tágult. A punkcióval kapott vizelet gyenge veseműködésre utalt. A gestatio 16. hetében a jobb hyperechogen vesében dysplasiára gyanús kéregcisták voltak láthatók. A szülőknek terhességmegszakítást javasoltak. A kilöködött magzat 75 g-os, a húgycső distalis része elzáródott, a corpora cavernosum és spongiosum teljesen hiányzott (fusiform típusú megalourethra). A jobb vese dysplasiás, benne subcapsularis cysták voltak. A bal vese hiányzott. Tracheooesophagealis fistulát és végbélatresziát találtak. Postaxialis brachydactyliát figyeltek meg.

A fentiek összességében megfelelnek a VACTERL diagnózisának. A VACTERL mozaikszó, amely 3 vagy több anomáliát takar: csigolya (vertebralis) defektus, végbél- (analis) elzáródás, cardiovascularis anomália, tracheooesophagealis fistula, oesophagusatresia, renalis dysplasia és végtag- (limb) rendellenesség. A társulás egyes tagjainak praenatalis kórisméje különösen kora terhességben nehéz.

Jakovovits Antal dr.

A „tulipán jel” a súlyos hypospadiasis szonográfias kulcsa méhen belül. Meizner, I. (Ultrasound Unit, Department of Obstetrics and Gynecology, Rabin Medical Center, Petah Tikva, Izrael): *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2002, 19, 317.

A hypospadiasist ultrahanggal csak az utolsó években sikerült kórismézni a következők alapján:

1. a hímvessző vége tompa, gumós, tengelye görbült,
2. az abnormális görbület különböző fokú,
3. a penis rövid,
4. a két párhuzamos echogén vonal a fityma bőrradványának felel meg,
5. a vizeletsugár ventralis elhajlása, amit színes Doppler-készülékkel lehet vizsgálni.

A „tulipán jel” azon a tényen alapul, hogy a hímvessző jelentős görbülete a bifid herezacskó penoscrotalis transpozíciójával társul. Ez a jel a hypospadiasis legsúlyosabb formájára utal.

Jakovovits Antal dr.

Pszichiátria

Gyógyszeres és pszichológiai kezelésmódot hatékonysága és költséghatékonysága a gyakori pszichiátriai betegségekben, egészségügyi alapellátásban, Goa-ban (India): randomizált és kontrollált vizsgálat. Patel, V. és mtsai (Sangath Centre, 841/1 Alto Porvorim, Goa 403521, India, vikpat@goatelecom.com <mailto:vikpat@goatelecom.com>): *Lancet*, 2003, 361, 33-39.

A közlemény hat szerzője közül három a londoni Institute of Psychiatry munkatársa, aki pszichoterápiás hatáskutatással foglalkozik, három pedig helyi szakember. Egy olyan vizsgálatról számolnak be, amely az utóbbi évtizedben gyakori összehasonlító technikával készült, gyógyszeres és pszichológiai kezelést hasonlított össze a hatékonyság szempontjából, szegény, harmadik világbeli pácienseken, akiket két goai rendelőtintézet járóbeteg-anyagából vé-

letlenszerűen választottak ki. 450 pácienszt osztottak véletlenszerűen három csoportra, egy csoport placebo-t kapott. A részletesen leírt vizsgálati metodika szerint a három betegcsoport minden lényeges ismérven hasonló volt. A kiválasztás alapja a General Health Questionnaire revideált változatán (CISR) elért pontérték volt. A pácienseket azonos időközönben rendelték vissza, majd a 2., a 6. és a 12. hónap végén újra megvizsgálták a betegeket a kérdőívekkel, kiértékelve azt a Brief Disability Questionnaire (BDQ) nevű kérdőívvel, vizsgálva a betegek együttműködését, elégedettségét, a mellékhatásokat, a költségeket és sok más tényezőt. Az egyéves időtartamú vizsgálat utolsó hat hónapjában már nem történt kezelés. A gyógyszer fluoxatin volt, a pszichológiai kezelés általános felvilágosításból és bátorításból, tüneti viselkedésterápiás rezsimből és problémamegoldási segítségből állt. A betegségéből eredő kiadások, károk, költségek számítása különös gondossággal történt.

A vizsgálatok szerint a gyógyszer (SSRI típusú, elsődlegesen antidepresszív hatású) szedők javultak a leg hamarabb, a javulás aránya azonos volt a placebo-t szedőkkel és a pszichológiai kezelésben részesülő betegekkel, a kezelés harmadik hónapjától a befejezésig tartó időszak végéig azonban a három csoportban nem tértek el egymástól lényegesen az eredmények. A kezdeti nagyobb mértékű javulás miatt a gyógyszeres kezelés volt a leginkább költséghatékony a három terápiás rendszeren belül. A nyugati országokban végzett vizsgálatok általában hasonló eredményeket mutatnak a gyógyszerrel vagy pszichológiai módszerekkel kezelt csoportokban, de általában mindkettő jelentékenyen hatásosabb, mint a placebo.

A szerzők szerint a vizsgálati rendszer hiányossága, hogy a pszichoterápiás csoportnak nincs kontrollcsoportja. Felvetődik az is, hogy a pszichológiai terápia nem volt eléggé struktúrált, ezenkívül az iskolázatlan, szegény körülmények között élő betegek súlyos egzisztenciális problémáin pszichológiai eszközök nem segítenek, ill. ha betegnek érzik magukat, elsősorban gyógyszerben látják a megoldást. Az antidepresszánt szedők között kevesebben működtek együtt a kezelési rezsimmel, mint a többi csoportban, ezt a szerzők a gyorsan javuló szubjektív állapotnak tulajdonítják. Indiában a fluoxetin viszonylag olcsó, ezért – és a kevés mellékhatás miatt – választották ezt a szert.

A szerzők konklúziója az, hogy a harmadik világban a célszerű – ered-

ményes és költséghatékony – kezelés a gyakoribb pszichiátriai betegségek esetében (mint egy helyen írják, ezek elsősorban szorongásos, szomatizációs és depresszív állapotok) a gyógyszer.

[Ref.: A vizsgálat nagyon erőteljesen a jelenlegi gyógyszerterápiás gondolkodásmódot tükrözi. Nem is törekedtek a kutatók a pontosabb pszichiátriai diagnózisra, és az alkalmazott pszichológiai kezelésmódok – sehol sem említik a közleményben a pszichoterápia fogalmát – nagyon elnagyoltak voltak, a nagy amerikai és nyugati kutatásokban általában specifikus pszichoterápiákat (főleg kognitív, ill. kognitív-viselkedés terápiákat) alkalmaztak. És még ezeket is sokan elégtelennek tartják, mert általában programozottan és mechanikusan alkalmazták őket, szemben a szokott pszichoterápiás kezelésekre adaptált, individualizált menetével. A gyógyszeres kezelés hatékonysága hosszabb távon egyenlő volt a placebo kezelésével. Ez is érdekes adat, amely vagy ugyancsak a nem eléggé individualizált megközelítés terhére róható, vagy azt az újabb mind gyakrabban említett gyanút húzza alá, amely szerint az antidepresszánszerek hatékonysága nem nagyobb a placebohatásnál, ill. a pszichoterápia egyidejű alkalmazása mellett nagyobb (a pszichoterápiát a pszichofarmakológiai gondolkodású szakemberek egy része placebónak tartja). A közlemény is mutatja, hogy milyen nehéz a terápiás hatáskutatás a pszichiátriai zavarok, betegségek esetében, módszertanilag és konceptuálisan is.]

Buda Béla dr.

Rehabilitáció

A stroke miatti csukló- és ujjspasticitas kezelése intramuscularis botulinustoxin injekcióval.

Brashear, A. és mtsai (Allison Brashear MD, Indiana University Hospital, Department of Neurology, 550 University Blvd., Rm. 6620, Indianapolis, IN 46202, USA. e-mail: abrashea@iupui.edu); New England Journal of Medicine, 2002, 347, 395-400.

Az Egyesült Államokban évente kb. 750 000 az új cerebrovasculáris betegek száma. Közülük sok szenved spasticitas miatt, mely különösen a kezeket és a csuklóízületet érintve a mindennapi tevékenységeket (pl. öltözködés, tisztálkodás) is megnehezíti. Bár számos vizsgálat szerint a botulinustoxin-A csökkenti a spasticitást, de csak egy kis betegcsoporton történt vizsgálat mutatta ki, hogy a kezelés a végtag funkcióját is javítja. A multicentrikus, kettős vak, place-

bokontrollált tanulmány célja volt, hogy kimutassa a botulinustoxin-A egyszeri injekciónak hatását az önelátásra, a végtag pozíciójára, a fájdalomra és a spasticitásra.

A vizsgálatban 21 évnél idősebb, legalább hat hónapja stroke-ot szenvedett betegek vettek részt, akik állapota az Asworth-skála szerint (0 jelent a normális izomtónust, 4 a merev flexiós helyzetet) a csuklóban legalább 3 vagy 4, míg az ujjakban legalább 2 pontot ért el. A beválasztás másik feltétele volt a Disability Assessment skála 2 vagy 3 pontja (a tisztálkodás vagy az öltözködés zavara, melyet a spasticus izmok fájdalma, illetve a végtag pozíciója okoz. 0 nem jelez károsodást, 3 súlyos korlátozottságot jelent.)

Kizáró feltétel volt a contractura, illetve az érintett izmok atrófiája, a spasticitas gyógyszeres kezelésének megváltoztatása a beválasztás előtti három hónapban, intrathecalis baclofen adása, illetve bármilyen, a spasticitást kezelő sebészeti beavatkozás, illetve annak tervezése, nők esetében a terhesség és a szoptatás.

A betegek random módon kerültek besorolásra a botulinustoxin-A-val kezelt (Botox, Allergan) és a placebo (csak vivőanyagot kapott) csoportba. Az injekció négy csukló- és ujjmozgató izomba (izmonként 50 egység) történt, emellett még a nagyujj egy, illetve két izmában is lehetséges volt 20–20 egységet adni.

Az eredményt a Disability Assessment és Asworth-skálán 6 héttel később mért érték mutatta. Emellett az ún. Global Assessment skála értékét is meghatározták minden viziten (–4 súlyos romlás; 0 nincs változás; +4 kifejezett javulás). A kezelés előtt és után meghatározták a betegek vérében a neutralizáló antitestek szintjét.

A 126 beválasztott betegből 122 fejezte be a 12 hetes vizsgálatot. Mind a 64 botulinustoxint kapott beteg befejezte a vizsgálatot, a 4 kiesett beteg placebo-t kapott. Az átlagos dózis $221,3 \pm 18,8$ egység toxin, illetve vivőanyag volt. Minden beteg a m. flexor carpi radialis, flexor carpi ulnaris és flexor digitorum superficialis izmokba kapott injekciót, 10 beteg (7 botulinustoxint, 3 placebo-t) kapott a m. flexor pollicis longusba, 3 (mind a placebo csoportból) a m. adductor pollicisbe, míg 63 (30 botulinustoxint, 33 placebo-t) mindkét nagyujj izomba. A betegek többsége elsődleges fontoságúnak tartotta az öltözködést, tisztálkodást és csak másodlagosnak a fájdalmat. A botulinustoxinnal kezelt betegek szignifikánsan nagyobb csoportja ($p < 0,001$) (62%, 40 beteg),

míg a placebóval kezelték 27%-a (17 beteg) mutatott javulást hat héttel a kezelést követően. A botulinustoxinnal kezelt betegek eredményei 4, 8 és 12 héttel a kezelést követően is szignifikánsan jobbak voltak. A Disability Assessment skálán (mely minden funkciót vizsgált, nemcsak az elsődlegest) hat héttel a kezelést követően a botulinustoxinnal kezelt betegek 83%-ának (53 beteg) értéke javult legalább egy ponttal, míg a placebóval kezeltéknél 53%-é (33 beteg, $p = 0,007$).

Az izomtónust vizsgálva a botulinustoxinnal kezelt betegek értékei minden viziten szignifikánsan jobbak voltak a placebóval kezeltéknél, mind a betegek, mind a vizsgálok által megadott értékek szerint ($p < 0,001$).

A mellékhatások tekintetében nem volt különbség a két csoport között. Neutralizáló antitestet csak egy betegben találtak, őt botulinustoxinnal kezelték mellékhatás és hatás nélkül.

A vizsgálat kimutatta, hogy a stroke-ot követő fokális csukló- és ujjspasticitás kezelésében a botulinustoxin-A egyszeri injekciója szignifikánsan jobb a placebónál. A hatás még 12 héttel később is kimutatható volt. A vizsgálat a betegek által elsődlegesnek tartott változókban (többségében az öltözködés és tisztálkodás) és a teljes mozgáskorlátozottságot jellemző értékekben is kimutatta a szignifikáns hatást. Az izomtónust is jelentősen csökkentette a botulinustoxin-A, már a kezelést követő első héttől a 12.-ig (a <http://www.njem.org> internetes címen a vizsgálatba nem beválasztott, botulinustoxinnal kezelt beteg videofelvétele is látható a cikk függelékéül).

Másrészt a vizsgálatban részt vevő betegek többsége (111 a 126-ból) nyílt vizsgálat során folytatta a kezelést, amikor a botulinustoxin hatása kimutatható volt 12, de gyakran 18-24 héttel a kezelést követően is, akár háromszori injekció után. A vizsgálat szerint a botulinustoxin-A kezelés biztonságos.

A vizsgálat eredményeit összegezve megállapítható, hogy a botulinustoxin-A hasznos lehet stroke-ot követő csukló- és ujjspasticitás kezelésében a flexortónus és a mozgáskorlátozottság csökkentése, valamint a betegek életminőségének javítása révén.

Kovács Tibor dr.

Sepsis

Periodontális megbetegedéssel kapcsolatos szeptikus pulmonális embolisatio. Shiota, Y. és mtsai

(Kure Kyosai Hospital 2-3-28 Nishichuo, Kure 737-8505 Japán): Chest, 2002, 121, 652-654.

A szerzők két beteg periodontitisszel összefüggő szeptikus pulmonális embolisatióját ismertetik, és az irodalomban eddig közölt további három esettel együtt értékelve összefoglalják e ritka szövődmény jellegzetességeit.

Valamennyi ismert periodontitis szövődményként kialakult szeptikus pulmonális embolisatióban szenvedő beteg középkorú vagy idősebb férfi volt, lázasak voltak, csak egy volt közülük immunszupprimált. Köhögés, köpetürítés megbetegedésüket nem kísérte, mellkasi fizikális leletük normális volt.

A klinikai laboratóriumi vizsgálatok akut gyulladás fennállására utaltak. A mellkas-röntgenfelvétel disszeminált, gócos elváltozást mutatott, nemritkán széteséssel és „vezető” érrel. A mellkasi CT a hagyományos röntgenfelvételen látottakon kívül egyes góckban necrosist, valamint több, a pleurával összefüggő háromszög alakú árnyéket mutatott. Minden beteg kórtörténetében – egyeseknél recidiváló – fogászati panasz/tünet szerepelt. A panoráma vagy egyszerű fogászati röntgenfelvétel periodontális gyulladásos folyamat képét mutatta. Jellemző volt, hogy klinikailag valamennyi beteg a diagnózis alapján feltételezhetőnél jobb állapotban volt, továbbá, hogy antibiotikus kezelés és a fogászati góc szanálása után meggyógyultak.

Szeptikus embolia leggyakrabban jobb szívfél endocarditis vagy szeptikus thrombophlebitis következtében alakul ki, és klinikailag igen súlyos megbetegedés. Fogászati góc következtében kialakulhat bakteriális endocarditis, de periodontális betegségek esetében a hematogén terjedés ritka. Felhívják a figyelmet arra, hogy szeptikus pulmonális embolisatio esetében a lehetséges dentális/gingivális eredetre is gondolni kell.

[Ref.: *A magyar lakosság fogászati állapotának ismerete alapján úgy vélem, hogy fontos e viszonylag ritka kórkép széleskörű ismerete.*]

Károlyi Alice dr.

Stroke

Iránzatok a stroke prevalenciájára 1973–1991 között az USA lakosságának 25–74 éves korosztályában. Muntner, P. és mtsai (Dept. of Epidemiol., Tulane Univ., SPHTM, 1430 Tulane Ave., SL-18, New Orleans, LA 70112, USA): Stroke, 2002, 33, 1209-1213.

Annak ellenére, hogy az USA lakossága növekszik és korosodik is, a stroke okozta halálozás jelentős csökkenést mutat 1970 és 1989 között (207 000 halálozás – 106/100 000 lakos vs. 145 000 halálozás – 61/100 000 lakos). A csökkenés okaként részben az elsődleges megelőzés lehetőségét, illetve a stroke-ban megbetegedettek jobb ellátását veszik alapul.

Az elmondottak illusztrálására a szerzők 3 nemzeti egészségügyi program adatait használták fel, mégpedig 3 időszakot tekintve: 1971–1975, 1976–1980 és 1988–1994. A stroke prevalenciáját és a túlélők számát 25 és 59, valamint 60–74 éves korosztályra bontva vizsgálták, figyelembe véve ezeken kívül a fajt és a nemet is. Mivel a 75 éven túliakra vonatkoztatva csak az utolsó periódustól vannak adatok, ezért a vizsgálódásban a 25–74 éves korosztály szerepel csak.

A korra, etnikumra és a nemre illesztett *stroke-prevalencia 1,41%-ról 1,87%-ra növekedett*, a stroke előfordulásának általános növekedése öt-évenkénti időszakokra bontva 7,5%-ot jelent. Ha mindezekhez hozzávesszük, hogy a közel negyed század alatt a stroke-ban megbetegedettek túlélése jelentősen nőtt, mégpedig közel 1 millióval, akkor elfogadható az a megállapítás, hogy a javulás valójában a prevencióval és a megbetegedettek korszerű ellátásával hozható összefüggésbe.

A halálozásra vonatkozóan is vannak adatok a vizsgált korcsoportra vonatkoztatva, ebből az derül ki, hogy *47%-kal csökkent a stroke-ban megbetegedettek halálozása*, mégpedig 1971-től 1994-ig 79-ről 29 halálozeset/100 000 főre. Az életkori megoszlást tekintve a *60–74 év közöttiek stroke-prevalenciája jelentősen megemelkedett*, mégpedig 4,2%-ról 5,2%-ra, a fiatalabb korosztály prevalencianövekedése korántsem ilyen jelentős, 0,65%-ról 0,88%-ra. Etnikumok vonatkozásában a *fehér férfiak stroke-prevalenciája nőtt leginkább*, mégpedig 5 évenként 12%-kal, a *fehér nők és fekete férfiak stroke-prevalenciája azonos volt*, a *fehér nőké viszont a legmagasabb*, 28%-os. Ami a kórházba kerültek sorsát illeti, a betegek elbocsátásában az egész vizsgált időszakban nem volt jelentősebb különbség, viszont azok száma, akiket tartós gondozást ellátó helyekre utaltak, fokozatosan gyarapodott, mégpedig az utolsó 15 évben 6,3%-ról 8,9%-ra. Ez utóbbi adat szól amellest elsősorban, hogy a stroke-ot elszenvedett és életben maradt egyének növekvő számának gondozása és rehabilitációja elsőrendű fontosságú.

Iványi János dr.

Az ischaemiás stroke kezdete után 3–6 órán belül bevezetett thrombolyticus terápia. Hasznos vagy ártalmas? Ringleb, P. A. és mtsai (Hacke W. = Dept. of Neurol., Univ. of Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 400, D-69120 Heidelberg, Németország): Stroke, 2002, 33, 1437-1441.

Az ischaemiás stroke terápiájában többek között egyre nagyobb jelentőségű a megfelelő időben kezdett thrombolyticus terápia. Az egyre növekvő számú irodalom döntő jelentőségűnek tartja a stroke kezdetétől számított *minél előbbi terápia indítást*. A heidelbergi szerzőcsoport, melynek vezetője Werner Hacke, az utóbbi 10 esztendőben igen intenzíven foglalkozik ezzel a kérdéssel, s mivel még nem dőlt el teljes biztonsággal, hogy a stroke kezdetétől számított 3 órán vagy 6 órán belül thrombolyticus kezelés jelent-e a beteg számára a kimenetelt illetően nagyobb biztonságot, a jelen közleményt 4 nagyobb anyagot felölelő irodalmi közlés metaanalízise alapján állították össze. Ezekre a publikációkra az a jellemző, hogy a betegek *rekombináns szöveti plazminogén aktivátort* kaptak placebóval összehasonlítva.

Az *első publikáció* a National Institute of Neurological Disorders and Stroke rtPA Stroke Study (*NINDS rtPA Stroke Study*) nevet viseli. Itt 624 beteg kapott 0,9 mg/kg adagban rekombináns szöveti plazminogén aktivátort *3 órán belül* a megbetegedés időpontjából számítva, placebóval összehasonlítva. A betegek fele a kezelést már 90 percen belül megkapta. A *betegség kimenetelét 3 hónap múlva* mérték, és azt találták, hogy a *thrombolyticus terápia hatására 30%-kal nagyobb volt a javulás és/vagy kisebb a neurológiai maradványtünet*. A közlemény arra is utalt, hogy a *thrombolysisben* részesülteknek *5,8%-kal növekedett a symptomás intracerebrális vérzés kockázata* a placeboterápiához viszonyítva. Ez főleg azokban a betegekben fordult elő, akik megbetegedése súlyos neurológiai károsodással vagy jelentős agyödémával, vagy a folyamat nagy kiterjedésével járt.

A *második tanulmány* első része európai, második része több világrészre kiterjedő tanulmány volt, European Cooperative Acute Stroke Study nevet viselte (*ECASS I-II*). A tanulmány első felében 620 beteg kapott randomizáltan 1,1 mg/kg adagban intravenásan a stroke kezdetétől számított 6 órán belül rekombináns szöveti plazminogén aktivátort placebóval váltva. A felmérést 90 nappal később végezték. Itt is azt állapították meg, hogy a megbetegedés kedvező kimenetelét a throm-

bolyticus terápia szignifikánsan növelte. Ami a symptomás intracerebrális vérzéseket illeti, azt találták, hogy a parenchymás haematoma valószínűsége 8,8%-kal növekedett azokban, akik a thrombolyticus terápiát kapták, a haemorrhagiás infarctus kialakulásának valószínűsége nem növekedett. A betegek idősebb életkora a parenchymás vérzések kialakulásának kockázatát fokozta. A tanulmány második részében (*ECASS II*) 108 centrumban 800 beteg kapott 0,9 mg/kg adagban thrombolyticus terápiát placebós kettős vak kontrollal, mégpedig 0–3 és 6 órával a kezdetől számítva. 90 nappal a kezelés után nem találtak szignifikáns eltérést a betegek állapotának alakulását tekintve, de a parenchymás haematoma kockázata 10-szeres növekedést mutatott a thrombolyticus csoportban, viszont ez szerencsére nem tükröződött a mortalitás növekedésében. Nem volt különbség a betegek között abban a tekintetben, hogy a hatásos kezelést 3 órán vagy 6 órán belül kapták.

A *harmadik nagy tanulmányban* 547 beteg szerepel, akik a betegség kezdetétől számítva 3–5 órán belül kapták a kezelést. Ez a tanulmány *Alteplase Thrombolysis for Acute Non-interventional Therapy in Ischemic Stroke (ATLANTIS)* nevet viseli. Az eredményességet ugyancsak 90 nap múlva értékelték, ez nagyjából azonos javulása utalt, a placebós csoportban 32%-kal, a thrombolyticus csoportban 34%-kal. Mint várni lehetett, a symptomás vérzés szignifikánsan nagyobb arányban növekedett az első 10 napban a thrombolysis csoportban, mint a kontrollok között (7% vs. 1,1%). A 90 napos mortalitásban nem volt szignifikáns különbség a 2 csoportban.

A *negyedik nagy tanulmány* *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism (PROACT)* nevet viseli, ebben angiográfiával igazolt arteria cerebri media elzáródásban szenvedő betegek intraarteriális rekombináns szöveti plazminogén aktivátor terápiáját hasonlították össze ugyancsak intraarteriásan adott heparinnal (a kezdetől számítva 6 órán belül). Az értékelés ugyancsak 90 nap múlva történt, ez egyrészt a beteg neurológiai állapotára és maradványtüneteire, másrészt az artériás recanalizációra vonatkozott, de megnézték az intracranialis vérzés gyakoriságát és a mortalitást is. A betegek többsége átlagosan 4,8 órával a megbetegedéstől számítva került kezelésre. Az enyhe vagy kevésbé súlyos stroke esetekben a kétfajta kezelés előnyét illetően nem volt különbség. A symptomás vérzés itt is szignifikánsan gyakoribb volt a rekombináns prouro-

kinázzal kezelték között (10% vs. 2%). A halálozásban a 2 csoportban nem volt különbség (25% vs. 27%).

Összesítve a fenti tanulmányok eredményeit, továbbra sem lehet egyértelműen állást foglalni abban a tekintetben, hogy a betegek sorsát befolyásolja-e a 3 vagy 6 órás terápiás ablak. Mindenesetre nem lehet egyértelműen fenntartás nélkül azt állítani, hogy a thrombolyticus kezelést csak 3 órán belül elkezdve lehet eredménnyel alkalmazni. A betegek kiválasztásában az újabb képalkotó módszerek igen jelentősek, és a további megítélés szempontjából kulcsszerepet játszhatnak. Ezért lehetőség szerint ezeket a módszereket – köztük az újabb MRI-technikákat – mindenképpen alkalmazni kell. Mindezek figyelembevételével a leglényegesebb tehát a betegek mielőbbi kezelésbe vétele.

Iványi János dr.

Szervátültetés

A testsúly hatása a tüdőtranszplantáció (TT) utáni hosszú távú túlélésre. Kanasky, W. F. és mtsai (különlenyomat: Rodrigue, J. R. Department of Clinical and Health Psychology, PO Box 100165, University of Florida Health Science Center, Gainesville, FL 32610-0165, USA): Chest, 2002, 121, 401-406.

Az átlagosnál magasabb testsúly és a nagyobb terjedelmű zsírszövet számos betegség rizikóját növeli (coronariabetegek, stroke, diabetes, degeneratív ízületi betegségek, hypertonia). A testsúly és a tüdőfunkció kapcsolatát sokan vizsgálták, és megállapították, hogy obesitas esetén terheléskor nő a légzőizmok O₂-igénye a normális testsúlyúakéhoz képest. Ez pedig még normális testsúly – illetve egyidejű tüdőbetegség – esetén is csökkenő teljesítményt eredményez, amit egyesek már nem tudnak kompenzálni, ezért PaCO₂-emelkedés alakul ki. A normálnál magasabb testsúly (túlsúly, kövérség) és a TT utáni túlélés kapcsolatát eddig nem vizsgálták, pedig a mortalitást növelő testtömegindex (BMI) meghatározása esetleg segíthetne a TT indikációjának meghatározásában. Ezért a szerzők a TT előtti BMI és a poszttranszplantációs mortalitás kapcsolatát vizsgálták különböző testsúlyú transzplantáltak esetében 1994–1998 között, retrospektív módon.

A vizsgált 85 beteg közül 29 (34%) volt a TT előtt kövér vagy túlsúlyos. A transzplantációra való várakozás ide-

je átlagosan 7,1 hónap volt. Az indikációt képező tüdőbetegségek megoszlásának elemzése azt mutatta, hogy restriktív megbetegedésben szenvedők között több volt a kövér vagy túlsúlyos, mint az obstruktív folyamatúaknál. A TT-t követő túlélés elemzésekor azt találták, hogy a kövér vagy túlsúlyos betegek túlélésének ideje szignifikánsan kevesebb volt, mint a normális testsúlyúaké. A túlélési időt jelentősen rövidítette az obliteratív bronchiolitis is.

A kövérek vagy túlsúlyosak magasabb mortalitása összefüggésben lehet az esetükben nagyobb mechanikus légzési munkával, a csökkent ventilációval, továbbá a kisebb légzési tartálékkal, mely utóbbi következtében a tüdőfunkció folyamatos csökkenését rosszabbul tolerálják.

A testsúlyproblémás betegek esetében a TT indikációja (várakozó listára vétele) nehéz feladat, mivel nincs egyértelműen meghatározva, hogy milyen BMI-nél jelentkezik nagyobb rizikó. Ezért csupán a testsúly alapján a TT lehetőségét nem szabad rutinszerűen elvetni. Esetleg a TT előtti fogyás (diéta, tréning) a nagyobb BMI-vel rendelkező betegek halálzásának rizikóját csökkentheti.

Károlyi Alice dr.

A tüdőtranszplantáció (TT) utáni cytomegalovírus- (CMV-) fertőzés és megbetegedés megelőzése.

Brumble, L. M. és mtsai (különlenyomat Dummer, J. S. Division of Infectious Diseases, Vanderbilt University Medical Center, 911 Oxford House, Nashville, TN 37232, USA): Chest, 2002, 121, 407-414.

A tüdőtranszplantáción átesettek esetében nagy a CMV-megbetegedés kockázata. Ennek oka az alkalmazott immunszuppresszió, valamint a transzplantált tüdő CMV-fertőzésre való érzékenysége. A CMV-megbetegedés általában a műtét után 30–120 nappal alakul ki. Így a nagy rizikójú betegek vírusfertőzés elleni profilaxisát viszonylag rövid időn belül kell elvégezni. A CMV-fertőzés kezelésére és megelőzésére leggyakrabban ganciclovirt (G) – esetleg CMV hiperimmun globulinnal (CMV Ig) kombinálva – adnak. A gyógyszer adagolását általában közvetlenül a műtét után kezdik, és összesen 15–33 napig adják. Ennél a típusú profilaxisnál azonban a későbbiekben nemritkán fordul elő CMV-pneumonitis. Ezenkívül a G-profilaxis drága, a csontvelő működését károsíthatja, rezisztencia alakulhat ki. Mivel a CMV-megbete-

gedés ritkán alakul ki a műtét utáni második hónap előtt, felmerült a késleltetett profilaxis alkalmazásának lehetősége.

A szerzők 54 késleltetett profilaxisban részesülő (TT után 3–4 héttel kezdett kététes iv. G-kezelés, majd rendszeres vírusmonitorozás és szükség szerint korai kezelés) tüdőtranszplantált beteg adatait hasonlították össze 33 historikus kontrollal, akik nem kaptak G-t, hanem röviddel a TT után aciclovirterápiában részesültek. Amennyiben a CMV szeronegatív beteg szeropozitív donor tüdejét kapta, a fenti kezelést CMV Ig adásával egészítették ki.

Megállapítják, hogy a késleltetett profilaxis a CMV-fertőzés rizikóját 80-ról 48-ra, a megbetegedés kockázatát pedig 31-ről 10%-ra – mindkét esetben szignifikánsan – csökkentette. A szeropozitív betegekben egy alkalommal sem manifesztálódott CMV-megbetegedés. Az 54 beteg közül 12-nél kellett további iv. antivirális terápiát – de átlagosan csak 18 napig – adni.

Megállapítják, hogy a késleltetett G-profilaxis szignifikánsan csökkenti a TT utáni CMV-fertőzést. Adataik bizonyítják, hogy a legtöbb betegnek nincs szüksége hosszú, drága és szövődmenyveszélyes G-kezelésre. A megfelelően időzített megelőző kezelés és a rendszeres kontroll jó eséllyel megelőzi a CMV-megbetegedést. Az aciclovir és a CMV Ig-terápia kevésbé hatékony.

Elképzelhető, hogy intenzívebb G-profilaxissal még jobb késői gyógyeredményeket lehetne elérni. Ezt azonban csak nagy beteganyagban végzett klinikai vizsgálat alapján lehetne bizonyítani.

Károlyi Alice dr.

Telemedicina

A telekommunikációs kapcsolatnak randomizált összehasonlítása a hagyományos ambuláns beutalással az általános orvosnak a specialistától kért szakvélemény vonatkozásában. Wallace P. és mtsai (Dept of Primary Care and Population Sciences, Royal Free and Univ. College Med. School, Rowland Hill Str. London NW 3 2PF, Anglia): Lancet, 2002, 359, 1961-1968.

Nagy-Britanniában az alapellátáshoz forduló betegek 6–10%-ában kéri specialista véleményét, nagobbrészt az első jelentkezéskor. Ez a felek hatékony kommunikációját teszi szük-

ségessé. Hátránya lehet a vizsgálatok duplikációja és felesleges esetkövetés, valamint ezek költsége.

Vizsgálni kívánták a beteg, az általános orvos (ÁO), illetve többszemélyes praxis és specialista közötti telekommunikáció (telekonzultáció, t-konz.) előnyeit és hátrányait a hagyományos (standard) beutalásos módszerrel összehasonlítva.

1999. március és 2000. szeptember között 15 londoni és 14 kisvárosifalusi (Shrewsbury) praxis betegek közül kiválogatták azokat, akik beleegyeztek, ellátásukat az állami eü. szolgálat (NHS) által kívánták, dokumentációjuk teljes volt, beszéltek angolul és igényelték sürgősségi ellátást. Végül randomizáltan 971 beteg került a t-konz. és 968 a standard csoportba. 20 specialista vállalta a részvételt, 9 belgyógyász jellegű (mint gastroenterológia, reumatológia) és 11 sebészi jellegű (fül-orr-gégész, ortopéd, urológus) szakmákból.

Egy alapadat (index konzultáció) után 6 hónapig regisztrálták az egészségüggyel bármilyen kontaktus (vizsgálat, intervenció, visszarendelés) számát-gyakoriságát, a beteg állapotát és megelégedettségét.

A standard csoporthoz képest a t-konz. csoport tagjainak átlagban többször ajánlottak (kórházi) utóellenőrzést, ezen belül is gyakrabban Shrewsbury-ban, illetve szakmák szerint a fül-orr-gégészek (ENT) és az ortopédek, az átlagnál kevesebbszer a gastroenterológusok és egyéb belgyógyász szakmák. Bár szignifikáns heterogenitás volt a helyszín (lakóhely) és az egyes specialitások vonatkozásában, de szignifikánsan kevesebb vizsgálat és laborteszt történt a t-konz. csoportban. Ugyanakkor az eü. szolgáltatással való kontaktus gyakoriságában nem volt különbség, noha ez az ortopéd esetekben lényegesen gyakoribb volt. Nem volt különbség az életminőség (quality of life) tekintetében, viszont a t-konz. betegeknek megelégedettsége szignifikánsan magasabb volt.

Több specialistát zavar, hogy az ÁO vizsgálatára kellett támaszkodnia. Külön probléma ez az ENT és ortopéd szakmákban, ahol speciális eszközök és vizsgálati technikák szükségesek. Nem minden szakma látszik alkalmazni a t-konz.-ra, de előnyös lehet vidéki-falusi környezetben. A beteg megelégedettségét illetően az orvos magatartása mellett szerepelhet az is, hogy tapasztalja, nem csak egy orvos foglalkozik vele.

[Ref.: Az angol állami eü. szolgálat sajátossága, hogy a nem sürgős eseteket előjegyzés alapján fogadják, ami elég hosszú időt, esetleg heteket is jelenthet. Azonkívül a nyugat-európai államok közül Nagy-

Britanniában a legrosszabb az alapellátás orvosainak számaránya az össznépességhez képest. Ha nem kell előjegyzésre és személyes megjelenésre várni ahhoz, hogy egy – viszonylag egyszerű – kérdésre válasz legyen kapható, ez nyilvánvalóan kedvező a betegek és az orvosok számára is. Különösen kedvező lehet a módszer kórháztól-szakrendeléstől távol, vidéken-falvakban élők számára.

Viszont érthető a szakorvosok aggálya, mely szerint nem mindegyik háziorvos vizsgálatát, vagy leleteit tartják egyenértékűnek azzal, amit saját maguk végeznek. A közmondás szerint több szem többet lát, ami orvosi vonatkozásban azt jelenti, hogy az egyik vizsgáló felfedezhet olyasmit, ami elkerülte a többiek figyelmét.

Azonban a közvélemény megállapításai korlátozott érvényességűek a betegek és specialisták csekély száma és hiányos szakmai spektruma miatt.]

Szabó Rezső dr.

Terápiás kérdések

Az anagrelid hatása in vivo a megakaryocyták szaporodására és érésére esszenciális thrombocythaemiában. Tomer, A. (From the Blood Bank and Transfusion Medicine, Soroka University Medical Center, Faculty of Health Sciences, Ben-Gurion University of the Negev, Beer-Sheva, Izrael): Blood, 2002, 99, 1602-1609.

Az esszenciális thrombocythaemia krónikus myeloproliferatív betegség kifejtett megakaryocytá-hyperplasiával és állandó thrombocytosisissal. A magas thrombocytaszám, ill. diszfunkció következménye thrombosis és vérzés. Standard terápiájában alkiláló szerek és hydroxyurea hatására a csontvelői sejtek nem szelektív szuppressziója következik be, és ha sikerül a szövödményeket elkerülni, a betegek élettartama normális. Számolni kell viszont a terápia leukemogén effektusával.

Az anagrelid a chinazolin csoporthoz tartozó imidazo-chinazolin származék, a thrombocytaaggregációt gátolja. Farmakológiai vizsgálatok szerint effektusát alacsony K_m thrombocyta ciklikus adozin-monofoszfát foszfoliádszteráz révén fejt ki (Ca^{++} által mediált thrombocyta stimulációval), valamint foszfalipáz A2 útján (gátolja az arachidonsav-felszabadulást a membrán foszfolipidésből).

Az anagrelid (A.) *in vivo* dózisfüggő módon gátolja a thrombocyták keletkezését, anélkül, hogy a csontvelő egyéb sejtjeit érintené; e hatás mechanizmusa jelenleg nem ismert. *In vitro* gátolja a megakaryocytá- (MK-) kolóniák képződését, de csak nagy koncentrációban. Újabb vizsgálatok szerint az MK-k érésével interferál, jöllehet ez a megfigyelés fixált és festett csontvelői kenetekre vonatkozik. A kis betegszám és az analizált sejtek száma – 140/beteg – viszont nem magyarázza effektusát, melynek során esszenciális thrombocythaemiában (ET) normalizálja a thrombocytaszámot.

A közleményben 10 ET-ban vizsgálták *in vivo* a megakaryocytopenesist flow-cytometriával, mégpedig A. terápia előtt, alatt és után, mikor a thrombocytaszám normalizálódott. A vizsgálat kiterjedt az MK-massza (2500 MK/beteg) meghatározására, frekvenciájára a csontvelőben, valamint a sejtek méretére és ploeditására. Jelzett ^{111}In -mal a vérlemezkék élettartamát és turnoveraráját is megvizsgálták. Az MK-kat CD41a expressziójuk alapján ismerték fel, és éretlen erythroid prekursorokhoz viszonyítva számolták meg. A sejtek átmérőjét közvetlen módszerrel, a sejtek ploeditását pedig DNS-festéssel vizsgálták. A 10 betegben az eredeti thrombocytaszám 1063×10^9 thrombocyta/l, naponta 237×10^9 thrombocyta/l termelésével, szemben az egészséges kontrollok $43,1 \times 10^9$ /l/d thrombocytájával. A sejtek élettartama nem különbözött egymástól lényegesen a két csoportban: 8,2 vs. 9,0/nap/thrombocyta. Az MK-k átmérője viszont $46 \mu m$ -re növekedett,

ami lényegesen nagyobb volt, mint a kontrollcsoportban. Hasonlóan növekedett a sejtek volumene is, melynek során az MK-massza 3,7-szeresen szaporodott meg, számszerűen $66 \times 10^{10} \mu m^3/kg$ vs. $18 \times 10^{10} \mu m^3/kg$. Fokozódott a sejtek ploeditása is, 32N morfológiával (egészségesekben 16N), sőt a 64N és 128N sejtek is kifejezetten megszorodtak.

A hatására tehát 36×10^9 thrombocyta/l-re csökkent a thrombocytaszám, a turnoverará pedig 81×10^9 thrombocyta/l/d-re. A terápia folytatásával az MK-k száma, a sejtek átmérője és volumene tovább csökkent a ploeditással együtt (16N). Mindennek eredményeképpen ez MK-massza 60%-kal csökkent ($28 \times 10^{10} \mu m^3/kg$), ami szignifikáns.

A vizsgálatok szerint az A. effektusa ET-ban szelektív csökkentve az MK-k szaporodását és méretét, amivel gátolja a thrombocyták képződését, vagyis nem fokozza a sejtpusztulást. Ez alátámasztja az egészséges kontrollokon végzett vizsgálatokat. A thrombocytafunkció viszont a terápia átmeneti felfüggesztésével sem változott, ami alátámasztja azokat a korábbi vizsgálatokat, melyek szerint az A. thrombocytopeniás hatása nem jár együtt kvalitatív rendellenességgel. Megemlítenéd, hogy thrombocytosisal szövődött krónikus myeloproliferatív betegségekben megfigyelték az MK-k méretének és ploeditásának növekedését, krónikus myeloid leukaemia kivételével, ahol kicsi és alacsony ploeditású (8N) MK-k szaporodását találták. Ténylegesen két CML beteg A. terápiájában a thrombocytaszám az MK-k számának csökkenésével normalizálódott, a sejt méret és ploeditás változása nélkül.

A szerzők által módosított FCM valóban alkalmas a terápia monitorozására, ideszámítva a hemopoeticus növekedési faktorokat is. Végeredményben az A.-terápia betekintést nyújt az MK-poesis folyamatába és segítkezik racionális új terápiák kifejlesztésében.

Bán András dr.

A rendezvények és a kongresszusi híryanagok leadásának határideje a lap megjelenése előtt **40 nap, a 6 hetes nyomdai átfutás miatt.**

Kérjük megrendelőink szíves megértését.

KÖNYVISMERTETÉSEK

**Hidas György, Raffai Jenő,
Voller Judit: Lelki köldökzsinór**
Válasz Könyvkiadó, Budapest, 2002.
253 oldal

A szerzők egy fiatal tudományág, a magzat lélektani fejlődésének kutatói. A magzat lelkét, az anya és a magzat kapcsolatát a pszichoanalízis ismeretanyagát felhasználva közelítik meg.

Könyvük két nagy részből áll. Az első részben a pszichoanalízis történetét, alapfogalmait ismertetik, közérthetően, azon olvasók számára is olvasmányosan, akik nem rendelkeznek pszichológiai, pszichiátriai, pszichodinamikai előképzettséggel. A második, nagyobb terjedelmű részben a terhesség alatt pszichoanalízisben részt vett anyák írják le saját élményeiket.

A magzat jogai, annak időpontja, hogy mikor beszélhetünk a magzat „lelkéről” és mikor tekintjük önálló lénynek, országonként, kultúránként és vallásonként változó. A szerzők véleménye szerint gyakorlatilag a fogantatás pillanatában megindul a magzat értelmi, érzelmi fejlődése. Ennek során az embryo-magzat nem csupán felveszi az információkat, hanem ki is vetíti a környezetébe. Az egyedfejlődés leggyorsabb és legérzékenyebb időszaka a magzati kor. A szerzők feltételezik, hogy a méhen belüli életben az anya, mint környezet szerepe még sokkal fontosabb az értelmi, érzelmi fejlődésben, mint a genetikai adottságok ($2/3$, $1/3$ arányt tartanak valószínűnek). Nem csupán a táplálkozás, a hormonok, a stressz, hanem az anya lelki folyamatai, a magzathoz való pozitív vagy negatív viszonyulása meghatározó jelentőségű a születendő gyermek egész életére nézve. Nagyon sok irodalmi hivat-

kozással támasztják alá, hogy az anya és a magzat között aktív, kölcsönös kapcsolat van. A pszichoanalízis terhesesség alatti alkalmazásával a kapcsolatot fejleszthetőnek tartják.

Az ultrahangtechnika alkalmazásával az ikrek közötti interakció bizonyíthatóvá vált. Különösen érdekesek azok a megfigyeléssorozatok, ahol a magzati viselkedés után a megszületett gyermeknél tovább követték azok fejlődését.

A nem kívánt terhességből született gyermekekről írt fejezet meggyőző tényeket sorol fel ennek késői, súlyos következményeiről.

A születés és a szülés, mint az emberré válás óta legnagyobb és egyben legfélelmetesebb esemény az ember életében, számos félelem, fóbia sőt neurózis okozója. A szerzők a pszichoanalízis segítségével látják a probléma lehetséges megoldását. A születés okozta lelki és esetleg testi trauma mérsékelhető, ha a terhes, aki a módszer segítségével aktív kapcsolatban van magzatával, felkészíti őt erre az eseményre.

A kóros terhességi jelenségek egy részének ismerjük az anatómiai, élet-tani hátterét, más részének egyelőre nem. A pszichoszomatikus elváltozások terhesség alatt elsősorban a terhességgel lesznek kapcsolatosak. Számos terhesség alatti olyan elváltozás, mely akár a magzat életét is veszélyeztetheti, a pszichoanalízis segítségével megoldhatónak látszik.

A pszichoanalízis kapcsán az édesanyák által elmesélt élmények megdöbbentőek és meghatóak.

Összefoglalva: a szerzők a terhesség alatti pszichoanalízis segítségével a terhesség alatti szövődmények számát csökkenthetőnek tartják. Ugyan-

akkor véleményük szerint ez a módszer a szülés-születés okozta egész életre szóló traumát pozitív élménnyé segít átformálni. Az anya-magzat-gyermek-apa kapcsolat praenatalis, intenzív fejlesztésével a gyermek intelligenciáját magas szintre fejleszthetőnek tartják. Véleményük szerint a hagyományos születés-születés okozta rendkívül sok viselkedési, értelmi, érzelmi, kapcsolati, párkapcsolati problémák így megelőzhetőek.

A recenzens megjegyzése:

A felkérés könyvismertetésre történt, nem könyvkritikára. Le kell azonban írnom néhány megjegyzést.

1. Nagyon magasnak találom, hogy az összes terhesség 50%-a nem kívánt lenne. Ha ez igaz, minden második gyermek „nem kívánt”. Hol húzzák meg a szerzők azt a határt, ahol a „nem kívántságot” a magzatra nézve károsnak tartják? Ez a nő olvasókban rettenetes büntudatot ébreszthet. Hiszen gyakran előfordul, hogy a terhesség nem érkezik a legoptimálisabb időpontban. Egyetlen bosszús gondolattól már „nem kívánttá” minősül a terhesség?

2. A kiindulási pont: „a szülés, születés a legsúlyosabb trauma”; nagyon vitatott. A modern vélekedés szerint nem trauma (Vajda Zsuzsanna: A gyermek pszichológiai fejlődése. Helikon Kiadó, 1999.) Lagerkrantz és Slotkin (1986) eredményei is ellentmondanak a születési trauma elképzelésének. Személy szerint 25 éve dolgozom neonatológusként és nagyon sok kóros, és még sokkal több szövődésmenyes szülésből született újszülöttet láttam. Nekem az a véleményem, hogy az esetek legnagyobb részében az újszülött megszületés után az édesanya testén olyan elégedett és békés, hogy az nagyon ellentmond annak, hogy éppen csak az imént esett át egy súlyos, sokkoló eseménysorozaton. Nem található a könyvben olyan tudományos adat, hogy a születés folyamata milyen elváltozást okoz, ha egyáltalán stressztényezőnek tekinthető. Nagyon túlzó az 59. és a 60. oldalon az a kijelentés, mely azt sugallja, hogy az anyai és a magzati pszichoanalízissel szinte minden társadalmi probléma megoldható.

Hajdú Júlia dr.

Kérjük tekintse meg a *Medicina Könyvkiadó Honlapját!*
Információt kap a már forgalomban lévő könyvekről, megismerheti újdonságainkat és megtudhatja 2003-ra mi várható.

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

GYÓGYSZERHÍRADÓ

Az Országos Gyógyszerészeti Intézetben 2003. május 1. és május 31. között törzskönyvezett gyógyszerekészítmények

Készítmény neve	Forg. eng. tul.	Hatóanyag(ok)		Megjegyzés
		neve	tart.	
Zyprexa Velotab 5 mg szájban oldódó	Lilly	olanzapine	5 mg	antipsychoticum
Zyprexa Velotab 10 mg szájban oldódó	Lilly	olanzapine	10 mg	antipsychoticum
Zyprexa Velotab 15 mg szájban oldódó	Lilly	olanzapine	15 mg	antipsychoticum
Zyprexa Velotab 20 mg szájban oldódó	Lilly	olanzapine	20 mg	antipsychoticum
Dynastat 20 mg injekció	Pharmacia Kft.	parecoxib	20 mg	gyulladásgátló
Dynastat 40 mg injekció	Pharmacia Kft.	parecoxib	40 mg	gyulladásgátló
Almirid 5 mg kapszula	Polichem SA	dihydroergocryptine mesylate	5 mg	dopaminerg szer
Almirid 20 mg tabletta	Polichem SA	dihydroergocryptine mesylate	20 mg	dopaminerg szer
Ketodex filmtabletta	Berlin Chemie	dexketoprofen	25 mg	gyulladásgátló
Xigris 5 mg por infúzióhoz	Lilly	drotrecogin alfa	5 mg	antithromboticum
Xigris 20 mg por infúzióhoz	Lilly	drotrecogin alfa	20 mg	antithromboticum
Scanlux 300 mg J/ml injekció 50 ml	Sanochemia AG	iopamidol	300 mg	kontrasztanyag
Scanlux 300 mg J/ml injekció 100 ml	Sanochemia AG	iopamidol	300 mg	kontrasztanyag
Scanlux 300 mg J/ml injekció 200 ml	Sanochemia AG	iopamidol	300 mg	kontrasztanyag
Scanlux 370 mg J/ml injekció 50 ml	Sanochemia AG	iopamidol	370 mg	kontrasztanyag
Scanlux 370 mg J/ml injekció 100 ml	Sanochemia AG	iopamidol	370 mg	kontrasztanyag
Scanlux 370 mg J/ml injekció 200 ml	Sanochemia AG	iopamidol	370 mg	kontrasztanyag
Convulex 300 mg retard filmtabletta	Gerot	valproic acid	300 mg	antiepilepticum
Convulex 500 mg retard filmtabletta	Gerot	valproic acid	500 mg	antiepilepticum
Glivec 50 mg kapszula	Novartis Hungária	imatimib	50 mg	cytostaticum
Cetripfarm 10 mg filmtabletta	EU Pharma	cetirizine	10 mg	antihisztamin
Colfarit 200 mg tabletta	Bayer Hungária	acetylsalicylic acid	200 mg	antithromboticum
Budenofalk 3 mg kapszula	Medicons Kft.	budesonide	3 mg	bélre ható gyulladásgátló
Movalis injekció (15 mg/1,5 ml)	Boehringer Ingelheim	meloxicam	15 mg	gyulladásgátló
Strepfen szopogató tabletta	Boots	flurbiprofen	8,75 mg	gyulladásgátló
Rozex 0,75% krém	Galderma	metronidazole	0,75 %	helyi gyulladásgátló
Rozex 0,75% gél	Galderma	metronidazole	0,75 %	helyi gyulladásgátló
Agrippal S1 vakcina	Chiron S.r.l.	vaccina, influenza	-	vaccina
Menjugate vakcina	Chiron S.r.l.	vaccina	-	vaccina
Protopic 0,03% kenőcs	Fujisawa GmbH	tacrolimus	0,03 %	bőrgyógyászati szer
Protopic 0,1% kenőcs	Fujisawa GmbH	tacrolimus	0,1 %	bőrgyógyászati szer
Nicotinell Mint 1 mg szopogató tabletta	Novartis Consumer	nicotine	1 mg	nikotinfüggőségben
Plexxo 25 mg tabletta	Desitin Pharma s.r.o.	lamotrigine	25 mg	antiepilepticum
Plexxo 50 mg tabletta	Desitin Pharma s.r.o.	lamotrigine	50 mg	antiepilepticum
Plexxo 100 mg tabletta	Desitin Pharma s.r.o.	lamotrigine	100 mg	antiepilepticum
Hexabrix 320 injekció 20 ml	Guerbet (francia)	ioxaglic acid	320 mg	kontrasztanyag
Hexabrix 320 injekció 50 ml	Guerbet (francia)	ioxaglic acid	320 mg	kontrasztanyag
Hexabrix 320 injekció 100 ml	Guerbet (francia)	ioxaglic acid	320 mg	kontrasztanyag
Hexabrix 320 injekció 200 ml	Guerbet (francia)	ioxaglic acid	320 mg	kontrasztanyag
Tobrabact szemcsepp	Novartis Hungária	tobramycin	3 mg/ml	szemcsepp
Neo-Bilagit filmtabletta	Sanofi-Synthelabo Rt.	papaverine ⁺	20 mg ⁺	epesavkészítmény

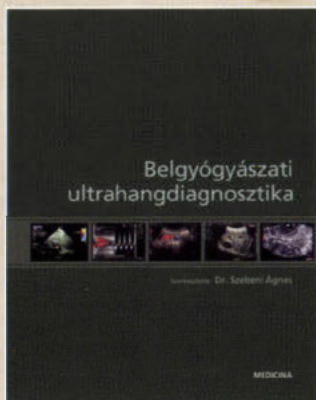
A *-tel jelölt készítményekben csak a fő hatóanyagot tüntettük fel.

Megjegyezzük, hogy a törzskönyvezett gyógyszerekészítmények csak az Egészségügyi Közlönyben történt kihirdetés után kerülhetnek forgalomba.

Dr. Hardy Gézáné – OGYI-Törzskönyvi Bejegyzési Osztály
(Budapest, Zrínyi u. 3. 1051)

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 kismédecne vizsgálatát tárgyaló, valamint az angiológiai, onkológiai és sürgősségi ellátással foglalkozó fejezet is.

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

Czuriga István

Szívinfarctus utáni szekunder prevenció

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

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



MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

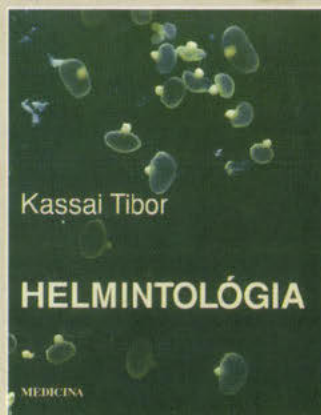
1054 Budapest, Zoltán utca 8. Levélcím: 1245 Budapest, 5. Pf. 1012

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

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

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 alapot nyújt az orvostan- és az állatorvostan-hallgatóknak; a téma elméleti és gyakorlati vonatkozásaival foglalkozó szakemberek kézikönyvként használhatják.

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

Kathryn M. Lewis

Az EKG alkalmazásának zsebkönyve

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

Elfogadott tény, hogy az EKG megbízható eszközünk az arrhythmia felismerésében. Az EKG információt ad az arrhythmia kiindulási helyéről, a myocardialis ischaemia, károsodás vagy infarctus anatómiai lokalizációjáról. A könyv tartalmazza 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: 3100 Ft



MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

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

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

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

ORVOSI HETILAP

A l a p í t v á n y 1 8 5 7 - b e n

144. évfolyam, 30. szám

2003. július 27.

560 Ft

A csontanyagcserére ható genetikai tényezők	1467
EREDETI KÖZLEMÉNYEK	
Számbeli kromozómaeltérések humán spermiumban alacsony spermiumkoncentráció esetén	1473
TÉNYALAPÚ ORVOSLÁS – MINŐSÉGFEJLESZTÉS	
Orvosi diagnosztikai laboratóriumok akkreditálása	1481
KAZUISZTIKA	
Acut myocardialis infarctus és pausadependens torsade de pointes kamrai tachycardia	1489
Két sikeres terhesség totalis thyreoidectomy és parathyreoidectomy után	1493
MINDENNAPOK GYAKORLATA	
Az autoimmun hepatitis kezelése	1497
HORUS	
A kóros emlő ábrázolása a művészetben	1499
FOLYÓIRATREFERÁTUMOK	1503
BESZÁMOLÓK	1509
KÖNYVISMERTETÉSEK	1510
HÍREK	1511



**A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA**

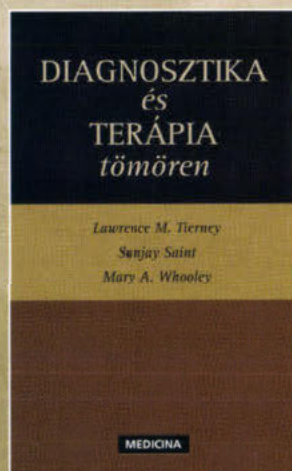
A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata

Cecil G. Helman

Kultúra, egészség és betegség

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

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



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

Diagnosztika és terápia tömören

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

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

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

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

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



MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

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

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

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

ORVOSI HETILAP

144. évfolyam 30. szám – 2003. július 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., 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 Géznáné dr., Incze Ferenc dr., Lengyel Gabriella dr., Pár Alajos dr., Szállási Árpád dr.,
Tolnay Edina dr. és Vértes László dr.

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

Nemzetközi Tanácsadó Testület • International Advisory Board

Elnök • President

G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

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

Kiadja a Medicina Könyvkiadó Rt.,
1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.
A kiadásért felel a Medicina Könyvkiadó Rt. igazgatója
Szerkesztőség: 1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.
Levélcíme: 1245 Budapest 5., Pf.: 1012
Telefon: (361) 354 1890, (361) 354 1170 Telefax: (361) 269 0100
E-mail: orvosi.hetilap@axelero.hu
Honlap: www.medicina-kiado.hu
A laptervet készítette: Varsányi György
Tördelőszerkesztők: Fenyő Zsuzsanna és 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 30. szám – 2003. július 27.

A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

July 27., 2003. Volume 144. No. 30.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSKY LAJOS' FOUNDATION

A csontanyagcserére ható genetikai tényezők
Takács István dr., Lakatos Péter dr. 1467

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Számbeli kromoszómaeltérések humán spermiumban
alacsony spermiumkoncentráció esetén
Jakab Attila dr., Kovács Tamás dr., Kovanci Ertug dr.,
Celik Ciler dr., Vigue Lynne, Borsos Antal dr.,
Ward David C. dr., Huszár Gábor dr. 1473

TÉNYALAPÚ ORVOSLÁS – MINŐSÉGFEJLESZTÉS

Orvosi diagnosztikai laboratóriumok akkreditálása
Horváth Andrea Rita dr., Ring Rózsa dr.,
Fehér Miklós dr., Mikó Tivadar dr. 1481

KAZUISZTIKA

Acut myocardialis infarctus és pausadependens
torsade de pointes kamrai tachycardia
Tomcsányi János dr., Somló Miklós dr.,
Vecsey Tibor dr. 1489

Két sikeres terhesség totalis thyreoidectomia
és parathyreoidectomia után
Kovács Eszter Márta dr., Rigó János jr. dr.,
Tóth Miklós dr. 1493

MINDENNAPOK GYAKORLATA

Az autoimmun hepatitis kezelése
Múzes Györgyi dr. 1497

HORUS

A kóros emlő ábrázolása a művészetben
Jakobovits Ákos dr., Jakobovits Antal dr. 1499

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 1503

BESZÁMOLÓK 1509

KÖNYVISMERTETÉSEK 1510

HÍREK 1511

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 1512

Genetic background of osteoporosis
Takács, I., Lakatos, P. 1467

ORIGINAL ARTICLES

Numerical chromosome anomalies
in human sperm at low sperm concentration
Jakab, A., Kovács, T., Kovanci, E., Celik, C.,
Vigue, L., Borsos, A., Ward, D. C. dr., Huszár, G. 1473

EVIDENCE BASED MEDICINE – QUALITY IMPROVEMENT

Accreditation of medical laboratories
Horváth, A. R., Ring, R., Fehér, M., Mikó, T. 1481

CASE REPORTS

Pause-dependent torsade de pointes following
acute myocardial infarction
Tomcsányi, J., Somló, M., Vecsey, T. 1489

Two successful pregnancies after total
thyroidectomy and parathyroidectomy
Kovács, E. M., Rigó, J. jr., Tóth, M. 1493

EVERYDAY PRACTICE

Treatment of autoimmun hepatitis
Múzes, Gy. 1497

HORUS

Depict of pathological breasts in the art
Jakobovits, Á., Jakobovits, A. 1499

FROM THE LITERATURE 1503

CONGRESS REPORTS 1509

BOOK REVIEWS 1510

NEWS 1511

A csontanyagcserére ható genetikai tényezők

Takács István dr. és Lakatos Péter dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest
(igazgató: de Châtel Rudolf dr.)

Az osteoporosist a csont mennyiségének csökkenése, a csontszerkezet megváltozása jellemzi, melyek következtében a törési kockázat fokozódik. A betegség kialakulásában számos környezeti és genetikai tényező játszik szerepet. Ikervizsgálatok alapján úgy tűnik, hogy a csont ásványianyag-tartalmát 60–80%-ban genetikai faktorok határozzák meg, így ezek befolyásolják leginkább az osteoporosis kialakulását. A genetikai faktorok azonosításához többféle út vezet. Mind a humán, mind a kísérleti állatokon végzett linkage vizsgálatok számos, a csontanyagcserével összefüggő genetikai lokuszt igazoltak, azonban ezek nagy részének a szerepe mind a mai napig ismeretlen. A 11q12–13 DNS-régió volt az első, amellyel több csontanyagcserébetegséget hoztak összefüggésbe. A nők csúcscsonttömegére ható egyik gén, az osteoporosis-pseudoglioma szindrómáért felelős gén és az egy családon belül nagy csont ásványianyag-tartalmat örökítő gén ugyanabban a régióban helyezkedik el. Ez utóbbi két betegség hátterében az LDL-receptor-related protein 5 gén mutációja igazolódott. Az LDL-receptor-related protein 5 gén és a csontanyagcsere kapcsolatára csak a genetikai vizsgálatok hívták fel a figyelmet. Eddigi ismereteink alapján az osteoporosis kialakulásában feltételezhetően fontos fehérvér génjeinek, az ún. „kandidáns géneknek” a szerepét számos asszociációs és linkage vizsgálat próbálta bizonyítani. A D-vitamin-receptor génje volt az első és talán a legtöbbet vizsgált „kandidáns gén”, ennek ellenére helye a mai napig nem egyértelmű a betegség kialakulásában, épp úgy, mint az inzulinszerű növekedési faktor-1, interleukin-6, vagy az ösztrogén receptor- α gén esetében. Napjainkban csupán a kollagén gén Sp1 polimorfizmusának csonttörékenységre gyakorolt hatását tekinthetjük bizonyítottnak. A csontanyagcsere-betegségek genetikai hátterének megismerése nagyban segítheti a korai diagnózist, a betegség prevencióját és új kezelési stratégiák kidolgozásához vezethet.

Kulcsszavak: csontanyagcsere, osteoporosis, genetika

Genetic background of osteoporosis. Osteoporosis is characterized by a decrease in bone mass as well as a deterioration of the bone architecture resulting in an increased risk of fracture. The disease is multifactorial, and it depends on environmental and genetic factors. Twin studies have shown that genetic factors account for 60–80% of the variance in bone mineral density, the best predictor of the risk of osteoporosis. There are different approaches to identify these genetic factors. Linkage studies in human and experimental animals have defined multiple loci that regulate bone mass but most of the genes responsible for this effect remain to be defined. The 11q12–13 locus was the first that was linked to bone mineral density of the young female and special bone diseases like high bone mass syndrome and osteoporosis-pseudoglioma syndrome. Both diseases appear to be in association with LDL receptor-related protein 5 gene mutation. The effect of LDL receptor-related protein 5 on bone metabolism had not been known only genetic methods suggested it. The effect of LRP5 in osteoporosis pathogenesis requires more investigation. Association and linkage studies have been performed in order to identify candidate genes in the pathogenesis of osteoporosis. Vitamin D receptor gene was the first candidate, however its effect is controversial. Other candidates, such as insulin like growth factor, interleukin-6, estrogen receptor α , transforming growth factor β show no or small effect on bone mineral density or fracture frequency. To date only Sp1 polymorphism of collagen gene seems to have a consistent effect on bone fragility. The improved understanding of osteoporosis genetics should lead to better diagnosis of this disease and new treatment and prevention strategies.

Key words: bone metabolism, osteoporosis, genetics

Néhány ritka, öröklődő, a csontokra ható megbetegedés, mint az osteogenesis imperfecta (37) vagy az osteopetrosis (21) esetében régóta ismert a genetikai

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Rövidítések: ApoE = apolipoprotein E; BMD = csontdenzitás (bone mineral density); COL1A1 = I. típusú kollagén- α -1 gén; ER α = ösztrogén receptor- α gén; HBM = Nagy csont ásványianyag-tartalom (high bone mass) szindróma; IGF-1 = inzulinszerű növekedési faktor 1; IL-1ra = interleukin-1-receptor-antagonista protein; IL-6 = interleukin-6; LD = linkage disequilibrium; LRP5 = LDL-receptor-related protein 5; MR = mikroszatellitaismétlődés (microsatellite repeat); OPPG = osteoporosis-pseudoglioma szindróma; TCIRG1 = T-sejtek immunválaszt szabályozó fehérje; TGF- β = transzformáló növekedési faktor (transforming growth factor) β gén; VDR = D vitamin receptor gén

tényezők meghatározó szerepe. A csontanyagcsere-betegségekkel kapcsolatos genetikai kutatások robbanásszerű felgyorsulását azonban nem ezek a ritka, Mendel-szabályok szerint öröklődő kórképek magyarázzák.

A 80-as években vált nyilvánvalóvá, hogy a fiatalkori legnagyobb csonttömeget, az úgynevezett csúcscsonttömeget nagyrészt genetikai tényezők határozzák meg (41). Kimutatható a genetikai hatás a csontanyagcsere (23), a csonttörés kockázatát nagyban befolyásoló combnyak-geometria (3), valamint az ultrahanggal mérhető csontminőség (3) esetében is. Vagyis az osteoporosis kialakulása, a csonttörési kockázat alapvetően genetikai tényezőktől függ, ha nem áll fenn szekunder osteoporosishoz vezető betegség vagy állapot.

Az osteoporosis öröklődésének módjai

Az osteoporosis komplex megbetegedés, számos környezeti tényező mellett a genetikai hatás több génen keresztül érvényesül (16). A genetikai hatás férfiaknál éppúgy kimutatható, mint nőknél (9). Bár néhány esetben igazolták, hogy egyetlen genetikai változás is osteoporosishoz vezethet, mint az aromatáz (32) vagy az ösztrogén receptor gén (42) inaktív mutációja, mégis az osteoporosis poligénes eredetű megbetegedés. A poligénes öröklődésű betegségek háttérében álló genetikai variációk kimutatása rendkívül bonyolult feladat. A nehézséget nemcsak a gének nagy száma okozza, hanem a gének közötti kölcsönhatások is. Erre a kölcsönhatásra a legjobb példa az osteogenesis imperfecta, amely egy Mendel-szabályok szerint öröklődő, egy gén különböző mutációi által okozott kórkép. Nyilvánvaló, hogy a betegséget egy családon belül, egy mutáció okozza, mégis lényegi fenotípusbeli eltérések jöhetnek létre a családon belül, a csontra ható egyéb gének következtében (46). Elképzelhető, hogy egy eleve több gén által befolyásolt betegség, az osteoporosis esetében milyen bonyolult lehet ezeknek az egymás hatását is befolyásoló géneknek a kimutatása. A feladat nehéz, de a modern metodikák segítségével nem lehetetlen.

A csontanyagcserére ható gének meghatározásának stratégiája

A 90-es évektől felgyorsuló genetikai kutatások alapvetően két megközelítési módot alkalmaznak. Egyrészt a csontanyagcserében ismert szerepet játszó fehérjék génjeinek, a „kandidáns gének” szerepét próbálják bizonyítani, másrészt olyan, a csontanyagcserével eddig összefüggésbe nem hozott géneket keresnek, amelyek hatnak a csúcscsonttömegre, a csonttrikulálás kialakulására, illetve a csontok törékenységre. A csúcscsonttömeg és a BMD-vel igazolt csonttrikulálás esetében a gének csontmennyiségre gyakorolt hatását vizsgálják. A csontok törékenysége azonban nemcsak a csontok mennyiségétől, de azok minőségétől és geometriájától is függ, vagyis a csontok törékenységre gyakorolt genetikai hatás a csontmennyiségtől függetlenül is érvényesülhet.

Humán vizsgálatokban a linkage és az asszociáció módszerét alkalmazzák.

Linkage-vizsgálat esetén arra kapnak választ, vajon a csont ásványianyag-tartalom és az adott gén együtt öröklődik-e. Az eredményt nem befolyásolják környezeti tényezők és a populáció összetétele. A kapott eredmény nemcsak egy polimorf lokuszról vagy vizsgált génről, de annak környezetében elhelyezkedő más génekről is ad információt. A kötődés mértékét, megállapodás szerint, „LOD score”-ral fejezzük ki. A +3 feletti érték szignifikáns kötődést, a

+1,9 és +3 közötti érték lehetséges kötődést jelent. A -2 alatti LOD score kizárja annak lehetőségét, hogy a vizsgált marker és a tulajdonság együtt öröklődik. Amennyiben polimorf markerként nem egy kandidáns gén polimorfizmusát, hanem mikroszatellitaismétlődést repeate (microsatellite MR) használunk, akkor „genom screeninget” végezhetünk. (A mikroszatellita a DNS-szál ismert helyén jelen lévő, ismeretlen funkciójú nukleotid pár ismétlődés. Az MR helye pontosan ismert, az ismétlődések száma pedig az egyénre jellemző és az örökítés során nem változik. Ennek köszönhetően az MR jól felhasználható annak meghatározásában, hogy a vizsgált DNS-szakasz melyik őstől származik.) A „genom screeninget” általában 5–10 cm távolságban elhelyezkedő MR-rel végzik el. A módszer nagy hátránya, hogy csak nagy esetszámú, speciálisan összeválogatott populáción (ikrek vagy testvérpárok) használható, ezért kivitelezése drága. Poligénes öröklődésű betegségekben nehezebben alkalmazható. Előnye a nagy statisztikai megbízhatóság.

Az asszociációs módszerrel kapott eredmény azt mutatja meg, hogy az adott genetikai variáció gyakrabban fordul-e elő az adott tulajdonsággal, betegséggel, mint az véletlenszerűen várható lenne. A kapott eredmény csak arra az egy genetikai lokuszra vonatkozik, amit vizsgálunk. Az eredményt befolyásolhatják a környezeti tényezők, a vizsgált populáció genetikai összetétele és az esetleges linkage disequilibrium (LD). (LD akkor fordulhat elő, ha a vizsgált polimorfizmus és a valóban hatásos genetikai marker egymás közelében helyezkedik el. Ennek következtében gyakran együtt is vándorolnak a meiózis során és ez tévesen pozitív asszociációhoz vezethet.) Jól érzékelteti az asszociációs vizsgálatnak a populáció összetételétől való függőségét az IGF-1 gén MR polimorfizmusának vizsgálatán során kapott eredmény. Ha a vizsgálatba vont valamennyi személyi adatait együtt elemezték – a bőrszíntől függetlenül –, szoros asszociációt találtak a csúcscsonttömeg és az IGF-1 gén MR polimorfizmusa között. Ha a genetikailag nyilvánvalóan különböző fehér és fekete bőrű populációt külön vizsgálták, nem kaptak semmilyen asszociációt. Az IGF-1 gén és a csúcscsonttömeg közti összefüggés hiányát igazolta a linkage-vizsgálat eredménye is (43). Az asszociációs vizsgálat előnye, hogy amennyiben megfelelően összeválogatott a populáció és valóban a keresett gént vizsgáljuk, akkor gyorsan és viszonylag olcsón pozitív eredményhez juthatunk (5).

Állatkísérletekben alapvetően két módszert alkalmaznak.

Az egyik módszerrel a csontmennyiség tekintetében lényegesen eltérő törzseket több generáción keresztül kereszteznek, és a már említett linkage-módszerrel vizsgálják, hogy a keresztezés útján létrejött egyedek csontmennyisége mely gének örökítésével mutat összefüggést. Az első (F1) generációban az egyedek fenotípusa – csontmennyisége – közti értéket mutat. A második generációban (F2) azonban már széles határok között változik. Az F2 egyedek genotípusa és fenotípusa közötti összefüggés ismeretében lehet a linkage-vizsgálatokat elvégezni. A

1. táblázat: Transzgenikus egérmodell-csont fenotípusa

Egérmodell	Csontdenzitás	A fehérje csonttal kapcsolatos hatása
Biglycan KO (Xu és mtsai 1998) c-Abl KO (Li & Boast 2000)	csökkent csökkent	Extracelluláris mátrix proteoglikán Nem receptor tirozin-kináz expresszálódik az osteoblastokban
c-fos KO (Wang és mtsai 1992) c-src KO (Soriano és mtsai 1991) Katepszin K KO (Gowen és mtsai)	fokozott fokozott fokozott	Az osteoclastok differenciálódásához szükséges Az osteoclastok differenciálódásához szükséges Cisztein-proteáz expresszálódik az osteoclastokban, csontdegradációval jár
Klotho KO (Kuro és mtsai 1997)	csökkent	Ismeretlen funkciójú membránprotein, KO az öregedési szindrómához hasonlóval jár
OPG KO (Mizuno és mtsai 1998)	csökkent	Alapvető jelentőségű a csontremodelling során, gátolja az osteoclastogenesisist
OPG fokozott expressziója (Simonet és mtsai 1997)	fokozott	Alapvető jelentőségű a csontremodelling során, gátolja az osteoclastogenesisist
Osteocalcin KO (Ducy és mtsai 1996)	fokozott	A leggyakoribb nem kollagén eredetű osteoblastspecifikus protein
PRL receptor KO (Clement-Lacroix és mtsai 1999) PU1 KO (Tondravi és mtsai 1997)	csökkent fokozott	Ismeretlen jelentőségű A csontvelői eredetű (mieloid) sejtek kialakulásához alapvető fontosságú transzkripció faktor (osteoclast progenitor)

KO = knock out („gén kiütött”); c-Abl = c-Abelson hörcsögleukaemia vírus oncogen homolog 1; c-fos = citoplazmatikus fos protein; c-src = citoplazmatikus tirozin-kináz protein; OPG = osteoprotegerin; PRL = prolaktin; PU1 = transzkripció faktor PU1

módszer előnye, hogy tetszőlegesen nagy számú egyed mellett is azonos környezeti tényezők biztosíthatóak. Hátránya, hogy az így azonosított gén szerepe az emberi csontanyagcserében még további humán vizsgálatokat igényel.

Más módszerrel transzgenikus egeret létrehozva inaktívnak (kiütnek, „KO”) vagy túlexpresszálnak bizonyos géneket, az így létrehozott genetikailag módosított egyedek tulajdonságait vizsgálva vannak le következtetést a gén lehetséges szerepéről (1. táblázat).

Humán linkage vizsgálatok

Az egész genomra kiterjedő screening vizsgálatok az 1p36, a 2p23, 4q33, a 2p21, az 1p21, az 5q33–35, a 6p11–12 és a 11q12–13 (24) kromoszómaregiók és a csont ásványianyag-tartalom között mutattak ki összefüggést. Kétségtől a 11q12–13-as DNS-szakasz vizsgálata volt a legígéretesebb és legizgalmasabb az eddigi eredmények tükrében. Három különböző, Mendel-szabályok szerint öröklődő, a csontokra kifejezett hatással bíró megbetegedés génjét lokalizálták ugyanebben a régióban. A juvenilis osteoporosis és fiatalkori vaksággal járó osteoporosis-pseudoglioma szindróma (OPPG) (14), az autoszomális recesszív úton öröklődő osteopetrosis (17), és az egy családon belül nagy csont ásványianyag-tartalmat (HBM) örökítő gén (20) ugyanott, vagy egymáshoz rendkívül közel helyezkedik el. A 11q12–13 régió egyik génjének vagy génjeinek az osteoporosis patogenezisében betöltött szerepét látsszik alátámasztani az a 835 testvérpáron elvégzett linkagevizsgálat, amelyben a femurdenzitás örökítéséért felelős egyik gént ugyanebben a régióban lokalizálták (25). A 11q12–13 DNS-szakaszon elhelyez-

kedő, a csontokra ható gének azonosítása sikerrel és valóban meglepő eredménnyel járt.

Az ebben a régióban elhelyezkedő gének közül elsőként egy, a T-sejtek immunválaszát szabályozó fehérje (TCIRG1) génjének szerepét igazolták a csontanyagcserében. A gén által kódolt fehérje nemcsak a T-sejtek immunválaszának alakításában játszik szerepet, de az osteoclastok protonpumpájának egyik alegységét is alkotja. Ez magyarázza a csontanyagcserében betöltött szerepét. A TCIRG1 mutációja az osteoclastok csontreszorbeáló funkciójának csökkenésével jár, és osteopetrosishoz vezet emberben (11) éppúgy, mint egerekben (39).

A TCIRG1 mutációit azonban nem lehetett összefüggésbe hozni az OPPG-szindróma kialakulásával és a HBM familiáris örökítésével. Az OPPG-szindróma hátterében egy, a lipidanyagcserében szerepet játszó fehérjét kódoló gén, az LDL-receptor-related protein 5 (LRP5) funkciócsökkenéssel járó mutációja igazolódott (14). Emberi csontszövetben az LRP5 gén expresszióját mutatták ki az osteoblastokban, legerősebben a remodellingben aktív részeken, az endosteumban és a trabecularis csontokban (30). Az LRP5 génre „knock out” egerekben kis csonttömeg, kis testsúly és a szem kóros vascularisatiója alakult ki (29).

Az LRP5 gén egy másik, funkciónövekedéssel járó mutációja igazolódott a HBM familiáris örökítésének hátterében (30). Ha egérben az LRP5 gént genetikai módszerekkel „kiütik” és az így LRP5-hiányosá tett egérbe a HBM familiáris örökítésért felelős mutációt tartalmazó humán gént ültetik be, akkor ennek az egérnek a normális egerekhez képest több és erősebb corticalis és trabecularis csontja lesz. Habár azt pontosan nem tudjuk, hogy a LRP5 milyen úton hat a csontanyagcserére, az ismert, hogy szerepe van a fejlődési folyamatokban (35), így a vázrendszer kialakulásában is (48), és alapvető jelentőségű a Wnt jelátviteli rendszerben.

Humán „kandidáns gének” vizsgálata

Eddigi ismereteink alapján a csontanyagcserében fontos szerepet játszó fehérjék génjeinek, a „kandidáns géneknek” és a BMD-nek a vizsgálata a legtöbb esetben negatív vagy ellentmondásos eredménnyel járt. Nem igazolódtott be az a feltételezés, hogy a vizsgált „kandidáns gének” lényegi szerepet töltenek be a BMD meghatározásában vagy az osteoporosis kialakulásában. Az eddigi vizsgálatok tükrében ezek a gének a BMD-re gyakorolt genetikai hatás kevesebb, mint 10%-áért lehetnek felelősek.

D-vitamin-receptor gén (VDR)

Morrison 1994-ben a Nature-ban megjelent cikkében szignifikáns összefüggést írt le a VDR gén 3' régiójában elhelyezkedő BsmI. polimorfizmus és a BMD között. Az ikervizsgálat alapján úgy számították, hogy a teljes genetikai hatás kb. 75%-áért ez a gén felel (33). Ezt az eredményt azonban genotipizálási hiba miatt újraértékelték, ekkor a szignifikáns összefüggés eltűnt. A szellem azonban kiszabadult a palackból, és a VDR gén az érdeklődés középpontjába került. Sok vizsgálat szólt az eredetileg leírt összefüggés mellett (7), számos eredmény szólt ellene (13), sőt fordított asszociációra utaló eredmények is megjelentek (18). A linkage-vizsgálat nem támasztotta alá a VDR gén BMD-re gyakorolt hatását (49). Metaanalízis a VDR gén minimális hatását (0,15-0,2 Z-score) mutatatta ki a BMD-re. A csontok törékenységevel kapcsolatban is vizsgálták a VDR gén szerepét, azonban az eddigi adatok nem tudták egyértelműen igazolni az összefüggést (10).

A különböző VDR polimorfizmusok eltérő biológiai hatásának magyarázatára számos elmélet született. Feltételezték, hogy a 3' át nem íródó régióban elhelyezkedő BsmI., APAL., TaqI. polimorfizmusok az RNS-stabilitást befolyásoló szekvenciák markerei lehetnek, azonban ezt az elképzelést sem tudták egyértelműen alátámasztani (31). Egy újabban leírt a 2. exonban elhelyezkedő T → C tranzíció miatt kialakuló FokI. enzimmel kimutatható polimorfizmus, amely érinti a start kodont, az átíró fehérje hosszában okoz változást. Vagyis, a FokI. polimorfizmussal kapcsolatban joggal feltételezték, hogy befolyásolja a VDR biológiai aktivitását. Az első adatok ezt az elképzelést igazolták (2), igaz mások nem találtak összefüggést a FokI. polimorfizmus és a VDR biológiai aktivitása között.

Összefoglalva: az eddigi adatok alapján úgy tűnik, hogy a VDR gén szerepet játszhat a csont ásványianyag-tartalom meghatározásában, az osteoporosis kialakulásában, azonban hatása valószínűleg kicsi és a hatásmechanizmus sem pontosan ismert.

I. típusú kollagén- α 1 gén (COLIA1)

A csont szerves állományát legnagyobbbrészt az I. típusú kollagén alkotja, amely egy heterotrimer, két α 1- és egy α 2-lánc alkotja. Az α 1-láncot a COLIA1,

az α 2-láncot COLIA2 gén kódolja. Ezekben a génekben létrejövő pontmutációk felelősek a csontok fokozott törékenységével járó ritka megbetegedésért, az osteogenesis imperfectáért (37). A COLIA1gén Sp1 transzkripció faktort kötő, első intronban elhelyezkedő régiójában leírt polimorfizmusáról (15) igazolták, hogy befolyásolja az Sp1 fehérje kötődését, ezen keresztül a COLIA1 átíródását (8). Vagyis a polimorfizmus jelenlétében több α 1-lánc termelődik, több α 1-homotrimer jöhet létre, ami a csont szilárdságának csökkenését okozza. Ezt támasztják alá azok a klinikai adatok is, melyek szerint ez a polimorfizmus összefüggést mutat az osteoporosisal és a csont ásványianyag-tartalommal is (15). Sőt az Sp1 polimorfizmus a csont mennyiségétől függetlenül jelzi a fokozott csonttörési kockázatot (28)! Metaanalízis eredménye alapján egy „s” allél jelenléte ~ 0,15 Z-scoreal kisebb BMD-vel és 62%-kal nagyobb törési kockázattal jár. A mindennapi gyakorlatban az Sp1 polimorfizmust használhatjuk fel elsőként az osteoporosis genetikai kockázatának kimutatásában.

Ösztrogén receptor- α gén (ER α)

A postmenopausában bekövetkező csontvesztés miatt az ER egyike volt az elsőként vizsgált „kandidáns géneknek”. Csontanyagcserére gyakorolt hatását látott alátámasztani az a megfigyelés, hogy a gén mutációja osteoporosishoz vezetett férfiakban (42). Asszociációt találtak a gén promoter régiójában elhelyezkedő TA repeat (38) és az első intronban elhelyezkedő PvuII és XbaI polimorfizmusok és a csont ásványianyag-tartalom között (1), bár az eredmények ellentmondásosak (45). Az ER α csontra gyakorolt molekuláris hatása mind a mai napig nem tekinthető bizonyítottnak.

Transzformáló növekedési faktor- β gén (TGF β)

A TGF β fehérje osteoblastra és osteoclastra gyakorolt ismert hatása mellett annak lehetséges csonthatását támasztja alá az a tény, hogy az osteosclerosisra járó Camurati-Engelmann-szindróma hátterében a TGF gén mutációját írták le (19). A gén két lokusza, a 4. intronban leírt deletio (26), valamint az 1. exonban előforduló – aminosavcseréhez vezető – polimorfizmus és az osteoporosis előfordulása között is asszociációt mutattak ki. Az 1. exonban lévő polimorfizmus postmenopausás nőknél összefüggést mutatott a csont ásványianyag-tartalommal, éppúgy, mint az osteoporoticus törések gyakoriságával és a szérumban mérhető TGF β -szinttel is (47). A TGF β pontos szerepének megítéléséhez további, nagy esetszámú, illetve linkage-vizsgálatok szükségesek.

Egyéb „kandidáns gének”

Számos más, a csontanyagcserében ismert szerepet játszó fehérje génjének szerepét vizsgálták a csont ásványianyag-tartalom meghatározásában, az osteoporosis kialakulására és a csont törékenységére. Jelenleg azonban az eredmények nem egyértelműek.

2. táblázat: Ritka csontbetegségekkel kapcsolatos génhelyek és gének a linkage-vizsgálatok alapján

Betegség	Génhely (locus)	Gén
Osteoporosis/renal tubularis acidosis	8q22	Karboanhidráz II
Pycnodystosis	1q21	Katepszin K
Camurati-Engelman-kór	9q13	TGFβ1
Osteopetrosis, autoszomális recesszív	11q12	TCIRG1
Sclerosteosis/Van Buchem-kór	17q12	SOST
Osteoporosis-pseudoglioma	11q12	LRP-5
Nagy csonttömeg (BMD)	11q12	LRP-5
Osteopetrosis, autoszomális domináns	16p13	CLCN7
Osteopetrosis, autoszomális recesszív	16p13	CLCN7

Az interleukin-1-receptor-antagonista protein (IL-1ra) az egyik legerősebb csontfelszívódáshoz vezető faktornak, az interleukin-1-nek a szervezetben jelen lévő antagonistája. Összefüggést találtak az IL-1ra gén 2. intronjában lévő tandem repeat polimorfizmus és a fokozott postmenopausás csontvesztés (22), valamint a fokozott csonttörékenységgel (27) között, azonban nagyobb esetszámnál a postmenopausás osteoporosis és a polimorfizmus között a kapcsolat nem igazolódott (4).

Az interleukin-6 (IL-6) esetében hasonló eredményre jutottak, nagyobb esetszámnál az eredetileg leírt () – a gén 3' régiójában elhelyezkedő AT ismétlődés és a csont ásványianyag-tartalom közötti – szignifikáns asszociáció eltűnt. A linkage-vizsgálat is kizárta annak lehetőségét, hogy az IL-6 gén lényegi szerepet játszana a csúcscsonttömeg kialakításában (44).

Az inzulinszerű növekedési faktor-1 (IGF-1) szérum-szintje szoros összefüggést mutat az osteoporotikus csonttörések gyakoriságával (12). A fehérjét kódoló gén átíródo része előtt elhelyezkedő mikroszattellitaismétlődés és a szérumban IGF-1-szintje között is kapcsolatot találtak (36). A linkage vizsgálat azonban kizárta annak lehetőségét, hogy az IGF-1 gén jelentős hatást gyakorolna a csont ásványianyag-tartalomra (43).

Az apolipoprotein E (ApoE) valószínűleg a K-vitamin-anyagcserén keresztül hat a csontanyagcserére. Az E4 allél jelenléte kisebb csont ásványianyag-tartalommal (440) és nagyobb csonttörékenységgel társult (6).

A csontanyagcserére ható genetikai tényezők vizsgálatának jelentősége a klinikai gyakorlatban

A genetikai vizsgálatokkal nyert ismeretek ma már nem csupán tudományos érdekességet, hanem a mindennapi gyakorlatban használható segítséget jelentenek az orvosok számára. Számos öröklődő csontbetegség esetében a kórképet okozó gén ismerete biztos diagnózishoz vezethet (2. táblázat). Több olyan gént találtak meg genetikai módszerekkel, melyek csontanyagcserére gyakorolt hatását a klasszikus élettani módszerekkel nem lehetett ez

idáig kimutatni. Közülük néhány, például az LRP5 új fejlesztési irányvonalat jelölt ki a gyógyszerkutatásban.

Ma már tudjuk, hogy a csont mennyisége és törékenysége között nincs abszolút összefüggés. A csonttörés szempontjából veszélyeztetett betegek kiválasztásához nyújt segítséget a COLIA1 gén Sp1 polimorfizmusának meghatározása, amely diagnosztikus céllal már klinikánkon is elérhető.

Egyre több vizsgálat próbál összefüggést találni a genetikai markerek és a terápia hatékonysága között. A nem túl távoli jövőben várható, hogy genetikai markerek segítségével nemcsak a betegségek kockázatát ítéldhetjük meg, de egyénre szabottan választhatjuk ki a betegek számára a legideálisabb terápiát is.

IRODALOM: 1. *Albagha, O. M., McGmagan, F. E. Reid, D. M. és mtsai.*: Estrogen receptor alpha gene polymorphisms and bone mineral density: haplotype analysis in women from the United Kingdom. *J. Bone Miner. Res.*, 2001, 16, 1281-34. – 2. *Arai, H., Miyamoto, K., Y. T. és mtsai.*: A vitamin D receptor gene polymorphism in the translation initiation codon: effect on protein activity and relation to bone mineral density in Japanese women. *J. Bone Miner. Res.*, 1997, 12, 915-921. – 3. *Arden, N. K., Baker, J., Hogg, C. és mtsai.*: The heritability of bone mineral density, ultrasound of the calcaneus and hip axis length: a study of postmenopausal twins. *J. Bone Miner. Res.*, 1996, 11, 530-534. – 4. *Bajnok, E., Takacs, I., Vargha, P. és mtsai.*: Lack of association between interleukin-1 receptor antagonist protein gene polymorphism and bone mineral density in Hungarian postmenopausal women. *Bone*, 2000, 27, 559-562. – 5. *Bretherton-Watt, D., Given-Wilson, R., Mansi, J. L. és mtsai.*: Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with breast cancer risk in a UK Caucasian population. *Br. J. Cancer*, 2001, 85, 171-175. – 6. *Cauley, J. A., Zmuda, J. M., Yaffe, K. és mtsai.*: Apolipoprotein E polymorphism: A new genetic marker of hip fracture risk – The Study of Osteoporotic Fractures. *J. Bone Miner. Res.*, 1999, 14, 1175-1181. – 7. *Cooper, G. S., Umbach, D. M.*: Are vitamin D receptor polymorphisms associated with bone mineral density? A meta-analysis. *J. Bone Miner. Res.*, 1996, 11, 1841-1849. – 8. *Dean, V., Smith, F. G., Robins, S. P. és mtsai.*: Relationship between COLIA1 Sp1 alleles, gene transcription, collagen production and bone strength. *Bone*, 1998, 23 s 160 (Abstract) – 9. *Diaz, M. N., O' Neill, T. W., Silman, A., J.*: The influence of family history of hip fracture on the risk of vertebral deformity in men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *Bone*, 1997, 20, 145-149. – 10. *Feskanich, D., Hunter, D. J., Willett, W. C. és mtsai.*: Vitamin D receptor genotype and the risk of bone fractures in women. *Epidemiology*, 1998, 9, 535-539. – 11. *Frattini, A., Orchard, P. J., Sobacchi, C. és mtsai.*: Defects in TCIRG1 subunit of the vacuolar proton pump are responsible for a subset of human autosomal recessive osteopetrosis. *Nat Genet.*, 2000, 25,

- 343-346. – 12. *Gamero, P., Sornay-Rendu, E., Delmas, P. D.*: Low serum IGF-1 and occurrence of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Lancet*, 2000, 355, 898-899. – 13. *Garnero, B., Sornay-Rendu, E., Arlot, M., E., D., D., P.*: Vitamin D receptor gene polymorphisms are not related to bone turnover, rate of bone loss, and bone mass in postmenopausal women: the OFELY Study. *J. Bone Miner. Res.*, 1996, 11, 827-834. – 14. *Gong, Y., Slee, R. B., Fukui, N. és mtsai*: LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. *Cell*, 2001, 107, 513-523. – 15. *Grant, S. F., Reid, D. M., Blake, G. és mtsai*: Reduced bone density and osteoporosis associated with a polymorphic Spl binding site in the collagen type I alpha 1 gene. *Nat. Genet.*, 1996, 12, 203-205. – 16. *Gueguen, R., Jouanny, P., Guillemin, F. és mtsai*: Segregation analysis and variance components analysis of bone mineral density in healthy families. *J. Bone Miner Res.*, 1995, 10, 2017-2022. – 17. *Heaney, C., Carmi, R., Pushkin, H. és mtsai*: Genetic mapping of recessive osteopetrosis to 11q-12-13. *Am. J. Hum. Gen.*, 1997, 61 (Suppl.), A12. – 18. *Houston, L. A., Grant, S. F., Reid, D. M. és mtsai*: Vitamin D receptor polymorphism, bone mineral density, and osteoporotic vertebral fracture: studies in a UK population. *Bone*, 1996, 18, 249-252. – 19. *Janssens, K., Gershoni-Baruch, R., Guanabens, N. és mtsai*: Mutations in the gene encoding the latency-associated peptide of TGF-beta 1 cause Camurati-Engelmann disease. *Nat. Genet.*, 2000, 26, 273-275. – 20. *Johnson, M. L., Gong, G., Kimberling, W. és mtsai*: Linkage of a gene causing high bone mass to human chromosome 11 (11q12-13). *Am. J. Hum. Genet.*, 1997, 60, 1326-1332. – 21. *Johnston, C. C. J., Lavy, N., Lord, T. és mtsai*: Osteopetrosis. A clinical, genetic, metabolic, and morphologic study of the dominantly inherited, benign form. *Medicine (Baltimore)*, 1968, 47, 149-167. – 22. *Keen, R. W., Woodford-Richens, K. L., Lqncbury, J. S. és mtsai*: Allelic variation at the interleukin-1 receptor antagonist gene is associated with early postmenopausal bone loss at the spine. *Bone*, 1998, 23, 367-371. – 23. *Kelly, P. J., Hopper, J. L., Macaskill, G. T. és mtsai*: Genetic factors in bone turnover. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1991, 72, 808-813. – 24. *Koller, A. L., Econs, M. J., Morin, P. A. és mtsai*: Genome screen for QTLs contributing to normal variation in bone mineral density and osteoporosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000, 85, 3116-3120. – 25. *Koller, D. L., Rodriguez, L. A., Christian, J. C. és mtsai*: Linkage of a QTL contributing to normal variation in bone mineral density to chromosome 11q12-13. *J. Bone-Miner. Res.*, 1998, 13, 1903-1908. – 26. *Langdahl, B. L., Knudsen, J. Y., Jensen, H. K. és mtsai*: A sequence variation: 713-8delC in the transforming growth factor-beta 1 gene has higher prevalence in osteoporotic women than in normal women and is associated with very low bone mass in osteoporotic women and increased bone turnover in both osteoporotic and normal women. *Bone*, 1997, 20, 289-294. – 27. *Langdahl, B. L., Lakke, E., Carstens, M. és mtsai*: Osteoporotic fractures are associated with an 86-base pair repeat polymorphism in the interleukin-1-receptor antagonist gene but not with polymorphisms in the interleukin-1 beta gene. *J. Bone Miner. Res.*, 2000, 15, 402-414. – 28. *Langdahl, B. L., Ralston, S. H., Grant, S. F. és mtsai*: An Spl binding site polymorphism in the COL1A1 gene predicts osteoporotic fractures in both men and women. *J. Bone Miner. Res.*, 1998, 13, 1384-1389. – 29. *Levasseur, R., Kato, M., Patel, M. S. és mtsai*: Low bone mass, low body weight and abnormal eye vascularization in mice deficient in Lrp5, the gene mutated in human osteoporosis pseudoglioma syndrome (OPSD). Paper presented at The American Society for Bone and Mineral Research 23rd Annual Meeting, Phoenix, AZ, October 12-16., *J. Bone Miner. Res.* 2001, 16 (Suppl.), S 152. – 30. *Little, R. D., Carulli, J. P., Del Mastro, R. G. és mtsai*: A mutation in the LDL receptor-related protein 5 gene results in the autosomal dominant high-bone-mass trait. *Am. J. Hum. Genet.*, 2002, 7, 11-19. – 31. *Mocharlar, H., Butch, A., W, Pappas, A. A. és mtsai*: Quantification of vitamin D receptor mRNA by competitive polymerase chain reaction in PBMC: lack of correspondence with common allelic variants. *J. Bone Miner. Res.*, 1997, 12, 726-733. – 32. *Morishima, A., Grumbach, M. M., Simpson, E. R. és mtsai*: Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1995, 80, 3689-3698. – 33. *Morrison, N. A., Qi, J. C., Tokita, A. és mtsai*: Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature*, 1994, 367, 216. – 34. *Murray, R. E., McGuigan, F., Grant, S. F. és mtsai*: Polymorphisms of the interleukin-6 gene are associated with bone mineral density. *Bone*, 1997, 21, 89-92. – 35. *Pinson, K. I., Brennan, J., Monkley, S. és mtsai*: An LDL-receptor-related protein mediates Wnt signalling in mice. *Nature*, 2000, 407, 535-538. – 36. *Rosen, C. J., Kurland, E. S., Vereault, D. és mtsai*: Association between serum insulin growth factor-I (IGF-I) and a simple sequence repeat in IGF-I gene: implications for genetic studies of bone mineral density. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998, 83, 2286-2290. – 37. *Rowe, D. W.*: Osteogenesis imperfecta. Szerk.: J. N. M. Heersche and JA Kanis. Amsterdam: Elsevier, 1991, *J. Bone Miner. Res.*, 209-241. old. – 38. *Sana, M., Inoue, S., Hosoi, T. és mtsai*: Association of estrogen receptor dinucleotide repeat polymorphism with osteoporosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1995, 217, 378-383. – 39. *Scimecca, J. C., Franchi, A., Trojani, C. és mtsai*: The gene encoding the mouse homologue of the human osteoclast-specific 116-kDa V-ATPase subunit bears a deletion in osteosclerotic (oc/oc) mutants. *Bone*, 2000, 26, 207-213. – 40. *Shiraki, M., Shiraki, Y., Agfa C. és mtsai*: Association of bone mineral density with apolipoprotein E phenotype. *J. Bone Miner. Res.*, 1997, 12, 1438-1445. – 41. *Slemenda, C. W., Turner, C. H., Peacock, M. és mtsai*: The genetics of proximal femur geometry, distribution of bone mass and bone mineral density. *Osteoporos Int.*, 1996, 6, 187-182. – 42. *Smith, E. P., Boyd, J., Frank, G. R. és mtsai*: Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N. Engl. J. Med.*, 1994, 331, 1056-1061. – 43. *Takacs, I., Koller, D. L., Peacock, M. és mtsai*: Sibling pair linkage and association studies between bone mineral density and the insulin-like growth factor I gene locus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999, 84, 4467-4471. – 44. *Takacs, I. K., D., Peacock M., Christian, J. C. és mtsai*: Sib pair linkage and association studies between bone mineral density and the interleukin-6 gene locus. *Bone*, 2000, 27, 169-173. – 45. *Vandevyver, C., Vanhoof, J., Declerck, K. és mtsai*: Lack of association between estrogen receptor genotypes and bone mineral density, fracture history, or muscle strength in elderly women. *J. Bone Miner. Res.*, 1999, 14, 1576-1582. – 46. *Willing, M. C., Cohn, D. H., H., B., P.*: Frameshift mutation near the 3' end of the COL1A1 gene of type I collagen predicts an elongated Pro alpha 1 (I) chain and results in osteogenesis imperfecta type I. *J. Clin. Invest.*, 1990, 85, 282-290. – 47. *Yamada, Y., Hosoi, T., Makimoto, F. és mtsai*: Transforming growth factor beta-1 gene polymorphism and bone mineral density in Japanese adolescents. *Am. J. Med.*, 1999, 106, 477-479. – 48. *Yamaguchi, T. P., Bradley, A., McMahon, A. P. és mtsai*: Wnt5a pathway underlies outgrowth of multiple structures in the vertebrate embryo. *Development*, 1993, 126, 1211-1223. – 49. *Zee, R. Y., Myers, R. H., Hannan, M. T. és mtsai*: Absence of linkage for bone mineral density to chromosome 12q12-14 in the region of the vitamin D receptor gene. *Calcif. Tissue* 2000, 67, 434-439.

(Takács István dr., Budapest, Korányi S. u. 2/a 1083
e-mail: takist@bell.sote.hu)

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

Bródy

Számbeli kromoszómaeltérések humán spermiumban alacsony spermiumkoncentráció esetén

Jakab Attila jr. dr.^{1,2}, Kovács Tamás dr.¹, Kovanci Ertug dr.², Celik Ciler², Vigue Lynne², Borsos Antal dr.¹, Ward David C. dr.³ és Huszár Gábor dr.²

Debreceni Egyetem, Orvos és Egészségügyi Centrum, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Debrecen (igazgató: Borsos Antal dr.)¹

Sperm Physiology Lab, Department of Ob/Gyn (igazgató: Peter Schwartz dr.)²

Department of Genetics, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut, USA (igazgató: Richard Lifton dr.)³

Bevezetés: Az asszisztált reprodukciós eljárásoknál a spermiumok természetes szelekciója nem, vagy csak részben érvényesül. **Cél:** Jelen munka célja az alacsony spermiumkoncentráció mellett észlelhető számbeli kromoszóma-anomáliák gyakoriságának vizsgálata infertilitás miatt kivizsgáláson jelentkező pároknál a férfi spermájában, valamint a spermogramban hagyományosan alkalmazott jellemzők és az aneuploid és diploid sejtek gyakorisága közötti összefüggés vizsgálata. **Módszer:** Meddőségi kivizsgálás keretében jelentkező 32 csökkent spermiumkoncentrációjú férfi ondóját vizsgálták. Meghatározták a spermogram WHO-kritériumok szerinti hagyományos jellemzőit, valamint a keneteken centromér kromoszómaszondákkal multicolor fluoreszcens in situ hibridizációt végezve megállapították a 17-es, X- és Y-kromoszómák disomia gyakoriságát és a diploid spermiumok előfordulási arányát. Összesen 200 696 spermium értékelésére került sor, mintánként átlagosan 6272 sejtre. A mért adatokból kiszámították a spermaminták számbeli kromoszóma-anomáliáinak frekvenciáját. **Eredmények:** A vizsgált férfiak átlagos spermiumkoncentrációja 18,2 millió/ml (SD: $\pm 8,43$; tartomány: 8,0–45,5), az átlagos motilitás 49,4% ($\pm 9,32$; 30–69,2) volt. Az X/Y spermiumok aránya 1,07-nak mutatkozott. A nemi kromoszóma disomia gyakorisága 0,36%, a 17-es kromoszóma disomia gyakorisága 0,16%, a diploidia gyakoriság 0,56% volt. A vizsgált kromoszóma-anomáliák jelentős egyéni eltérésekkel jelentkeztek. A leggyakoribb disomiaféleség az XY-disomia (0,14%). Oligozoospermia esetén emelkedett a nemi kromoszóma disomiák frekvenciája (0,37% vs. 0,32%, OR = 1,18, 95% CI = 1,01–1,39, $p < 0,001$), különös tekintettel az XY-disomira (0,17% vs. 0,08%, OR = 1,99, 95% CI = 1,48–2,67, $p < 0,001$). Oligoasthenozoospermia esetén igen magas a diploidia gyakorisága (0,96%, OR = 2,39, 95% CI = 2,13–2,69, $p < 0,001$), mely a második meiotikus osztás hibájából származó diploid spermiumok (XX- vagy YY-diploid) megszorodásának eredménye. A minta átlagos becsült számbeli kromoszóma-aberráció-gyakorisága $8,3\% \pm 5,3$ volt. Sem a spermiumkoncentrá-

Numerical chromosome anomalies in human sperm at low sperm concentration. **Introduction:** With the assisted reproduction techniques the natural selection of sperm is bypassed on different levels. **Aim:** The aim of the present work is to determine the frequencies of sperm numerical chromosome aberrations in infertile men with low sperm count and to examine the relationship between the spermatogram parameters (sperm count and motility) and the aneuploidy and diploidy frequencies. **Methods:** 32 men with low sperm count were investigated. Semen analysis was performed according to the WHO criteria. Disomy and diploidy frequencies were detected with fluorescence in situ hybridization using 17, X and Y centromeric probes. 200,969 sperm were scored, with the mean of 6272 cells in each subject. The rate of numerical chromosome anomalies were also estimated using the detected disomy and the diploidy frequencies. **Results:** Mean sperm concentration of the 32 men was 18.2 million/ml (SD: ± 8.43 , range: 8.0–45.5), mean motility 49.4% (± 9.32 , 30–69.2). The X/Y ratio was 1.07. The mean frequencies of sex chromosome disomy, chromosome 17 disomy and diploidy were 0.36%, 0.16% and 0.56%, respectively. The most frequent disomy was XY disomy (0.14). Sex chromosome disomy frequencies were higher in oligospermic samples (0.37% vs. 0.32%, OR = 1.18, 95% CI = 1.01–1.39, $p < 0.001$), with special regard to XY disomy (0.08% vs. 0.17%, OR = 1.99, 95% CI = 1.48–2.67, $p < 0.001$). In subjects with oligoasthenozoospermia the diploidy frequency increased (0.96%, OR = 2.39, 95% CI = 2.13–2.69, $p < 0.001$), mostly due to the elevated rate of diploid sperm of meiosis II. origin (XX or YY diploids). Estimated frequency of the numerical chromosome anomalies was 8.3 ± 5.3 in the study population. Neither the sperm count, nor the sperm motility showed correlation with the detected frequency of the chromosome aberrations. **Conclusions:** In oligospermic patients there is a risk for elevated frequency of sperm with sex chromosome aneuploidy, especially the XY disomy. Furthermore, the diploidy frequency is increased in oligozoospermic samples.

ció, sem a motilitás nem mutatott korrelációt a vizsgált kromoszóma-anomáliák gyakoriságával. Következtetés: Oligozoospermia esetén a nemi kromoszóma aneuploidia – elsősorban az XY-disomia – fokozott kockázatával kell számolni a spermiumban, továbbá oligoasthenozoospermia esetén a diploidia frekvenciája is megemelkedik. A spermogram hagyományosan alkalmazott jellemzői (spermiumkoncentráció és motilitás) és a számbeli kromoszóma-anomáliák gyakorisága között azonban nincs szoros összefüggés. Asszisztált reprodukciós eljárás esetén a kockázat pontos megítélése spermiumon végzett fluoreszcens in situ hibridizációval lehetséges.

Kulcsszavak: férfi meddőség, asszisztált reprodukció, aneuploidia, in situ hibridizáció

Nevertheless, classical parameters of semen analysis (sperm count and motility) do not correlate with the frequency of numerical chromosomal anomalies. The risk can be determined using fluorescens in situ hybridization on sperm.

Key words: male infertility, aneuploidy, in situ hybridization

A modern asszisztált reprodukciós eljárások elterjedésével, elsősorban az intracitoplazmatikus spermiuminjektálás (ICSI) bevezetésével (35), hatásos kezelés vált lehetségessé olyan párok számára is, akik korábban a férfi nemkezelhető infertilitása miatt donor módszerekre vagy örökbefogadásra szorultak (42). Az ICSI hamar elterjedt a klinikai gyakorlatban, ugyanakkor az intenzív kutatások eredményei a genetikai eltérések utódba való átvitelének magasabb kockázatára hívták fel a figyelmet (4, 14, 26). Ezek a tanulmányok rávilágítottak a spermium fiziológiás szelekcióját áthidaló asszisztált reprodukciós eljárások nem kívánt következményeire.

További aggodalmakra adott okot, hogy ICSI során éretlen spermiummal is sikeres lehet a fertilizáció (33). A spermium érettségének foka különböző objektív biokémiai módszerekkel kimutatható (18, 19). A fluoreszcens in situ hibridizáció (FISH) nagyszámú spermiumon való egyidejű alkalmazása révén lehetővé vált a számbeli kromoszómaeltérések gyakoriságának pontos meghatározása. A normospermias férfiakat felőrlő vizsgálatok összesítése szerint az aneuploid spermiumok gyakorisága mintegy 6–6,5% (8). A meddő férfiak, ICSI donorként többségének csökkent spermiumkoncentrációjú ejakulátumában mind az éretlen spermiumok aránya, mind a számbeli kromoszóma-rendellenességet hordozó spermiumok előfordulási gyakorisága magasabb (16, 40). Szoros összefüggés igazolódott továbbá az éretlen spermiumok aránya és az aneuploid spermiumok gyakorisága között (22).

Az ICSI terhességek és újszülöttek körében végzett epidemiológiai vizsgálatok részben alátámasztják az aggodalmakat. A kromoszómális eltérések, leggyakrabban a nemi kromoszóma aneuploidiaik előfordulásának többszörös emelkedését igazolták

Rövidítések: ASP = asthenozoospermia; CI = megbízhatósági tartomány (confidence interval); DNS = dezoxiribonukleinsav; dUTP = deoxi-uridil-trifoszfát; FISH = fluorescens in situ hibridizáció; FITC = fluorescein-izotiocianát; ICSI = intracitoplazmatikus spermiuminjektálás; IVF = in vitro fertilizáció; M1 = meiosis I.; M2 = meiosis II.; NS = nem szignifikáns; NSp = normozoospermia; OASp = oligoasthenozoospermia; OR = eshetőségi hányados (odds ratio); OSp = oligozoospermia; SD = standard deviáció; SSC = nátrium-klorid-nátrium-citrát

ICSI-vel fogant terhességből született gyermekeknél (4). Az étellel összegegyeztethető genetikai anomáliák – leggyakrabban a Klinefelter-kór (47, XXY) – az esetek jelentős részében infertilitással társulnak, ICSI segítségével viszont sikeres lehet a gyermeknemzés. Ekkor azonban a kromoszómaeltérés továbbörökítésének kockázata igen magas. Tekintettel arra, hogy az asszisztált reprodukciós beavatkozások iránti igény és azok száma világszerte és hazánkban is folyamatosan emelkedik, a csökkent fertilitással társuló genetikai eltérések átörökítésének demográfiai jelentősége is vitathatatlan. További tisztázásra vár, hogy az asszisztált reprodukciós beavatkozások után jelentkező magas sikertelenségi hányadosért, illetve magas vetelési arányért milyen mértékben felelősek az apai részről átadott kromoszóma-rendellenességek.

A spermatogenezis rendellenességeinek etiológiája igen heterogén. A kóros szomatikus karyotypus és az ivarsejtvonal eltérései közötti összefüggés egyértelmű. Karyotypizálással kimutatható kromoszómális eltérések tízszer gyakrabban fordulnak elő kóros spermatogenezisű infertilis férfiakban (5). A leggyakrabban előforduló szomatikus strukturális kromoszóma-rendellenességek a reciprok transzlokáció és a Robertson transzlokáció, a számbeliek közül a 47,XXY karyotypus (25, 27, 28). Ugyanakkor a szabályos szomatikus karyotypus sem zárja ki az aneuploid gaméták jelenlétét, sőt azok emelkedett gyakorisága esetén a betegek többségénél szomatikus kromoszómaeltérés egyáltalán nem észlelhető (6, 15, 43).

Az ICSI mikromanipulációs eljárások során felhasznált spermium kiválasztásánál a döntő szempontot a morfológia és a motilitás jelenti. Az ICSI-hez használt spermium előkészítéséhez alkalmazott módszerek (gradiens centrifugálás, swim-up) hatékonysága nem egyértelmű a kromoszóma-rendellenességeket hordozó spermiumok eliminálását illetően (22, 24, 38). Abnormális morfológiájú spermium esetén a rendellenes karyotypus emelkedett kockázatát igazolták. Ugyanakkor azt is tudjuk, hogy szabályos spermiummorfológia és -motilitás esetén is számolnunk kell az aneuploidia lehetőségével (3, 23, 45).

Az asszisztált reprodukciók eljárásokhoz társuló genetikai kockázat pontos, lehetőleg egyénre szabott meghatározása iránti igény miatt a kérdés továbbra is intenzív kutatások tárgya. Jelen dolgozatunkban 32 csökkent koncentrációjú és motilitású ondósejt több mint 200 000 ivarsejtjének multicolor fluoreszcens in situ hibridizációs vizsgálata során megállapított aneuploidia és diploidia gyakoriságáról számolunk be.

A betegek kiválasztásánál szempontnak tekintettük, hogy a vizsgálati minta reprezentatív legyen a férfi meddség miatt végzett asszisztált reprodukcióval kezelt populációra, különös tekintettel az ICSI-re. Vizsgáljuk az aneuploidia- és diploidiafrekvencia és a spermiumogram jellemzőinek a viszonyát, elsősorban arra vonatkozóan, hogy az andrológiai vizsgálatoknál a WHO-ajánlásnak (WHO, 1987) megfelelően széles körben használatos kóros spermiumszám (oligozoospermia, spermiumkoncentráció < 20 millió/ml) és a csökkent motilitás (asthenozoospermia, előrehaladó spermiumok aránya < 50%) milyen összefüggésben vannak a számbeli kromoszómaanomáliák kockázatával. Eredményeinket az asszisztált reprodukcióval kapcsolatos genetikai ismeretek megvilágításában elemezzük.

Anyag és módszer

A spermiumok előkészítése

Andrológiai laboratóriumban meddségi kivizsgálás keretében spermavizsgálatra jelentkező olyan 32 férfi ondósejt vizsgálatára került sor, akiknél oligozoospermia ($n = 21$, spermiumkoncentráció ≤ 20 millió/ml, WHO-kritérium) vagy mérsékeltlen csökkent spermiumszám ($n = 11$, 20–50 millió/ml) volt igazolható. A minták alapvető jellemzőinek meghatározása után 7–10 μ l térfogatot felhasználva keneteket készítettünk laboratóriumi üveg tárgylemezen. A megszáradt keneteket metanol és ecetsav 3:1 arányú keverékével 10 percig fixáltuk, majd etanolsorozatban dehidráltuk.

A FISH-eljárás számára történő hozzáférhetőség biztosítása érdekében a spermiumfej igen kompakt DNS-állományát dekonzenzáltuk. A keneteket szobahőmérsékleten 30 percig 10 mmol/l ditiotreitolt (DTT, Sigma) + 0,1 mmol/l Tris-HCl. (pH 8,0) oldattal, majd 1–3 órán át 10 mmol/l litium-dijódszalicilát (LIS, Sigma) + Tris-HCl-oldattal kezeltük, ezután ismét dehidráltuk.

DNS-szondák

A FISH kísérletekhez három kromoszómaszondát használtunk: 1. egy 20 kb. ismétlődő szekvenciákat tartalmazó szondát, az X-kromoszóma Xp11–Xp2 régiójára specifikus szondát (pXBR-1); egy mikrodisszektált Y-kromoszóma specifikus szondát, valamint egy (3'–5') alfa-szatellita szekvencia specifikus centromera szondát a 17-es kromoszómához (p17H8). A DNS-szondákat nick-transzláció alkalmazásával indirekt módon jelöltük hapténnel konjugált nukleotidokkal (biotin-11-dUTP az X és a 17-es kromoszóma szondák esetén, digoxigenin-11-dUTP az Y- és szintén a 17-es kromoszóma szondák esetén).

Multicolor fluoreszcens in situ hibridizáció (FISH)

Az X-, Y- és 17-es kromoszómák egyidejű detektálásához multicolor FISH-t alkalmaztunk, ennek érdekében az egyik (a 17-es) szondának mind biotinnal, mind pedig digoxigeninnel jelölt formáját alkalmaztuk.

A dekonzenzáció átesett keneteket alkoholos dehidrációt követően 70 °C-on 70%-os formamidban átlagosan 8 percig denaturáltuk. A DNS-szondákat tartalmazó hibridizációs oldatot a kenetekre helyeztük, fedőlemezzel fedtük, és a mintákat 12–14 órán át 37 °C-on, nedves kamrában inkubáltuk.

A hibridizációt követően a tárgylemezeket 50% formamid-2 \times SSC oldatban mostuk 3 \times 5 percig 42 °C-on, majd 0,1 \times SSC oldatban ismét 3 \times 5 percig 60 °C-on. Blokkolást (3% marhaszérum-albumin/4 \times SSC/0,1% Tween-20 oldatban, 30 perc 37 °C-on) követően a spermiumkeneteket fluoreszcens detektorok (avidin-FITC, Roche Biochemicals), és anti-digoxigenin-rodamin jelenlétében 30 percig 37 °C-on inkubáltuk. Ismételt mosás után a sejtmagokat 4'–6' diamino-2-fenil-indol (DAPI, Sigma) oldattal festettük, majd ismételt rövid mosás után a kenetre fényvédő oldatot (Vectashield, Vector) rétegezve fedőlemezzel fedtük.

Értékelési szempontok és adatgyűjtés

A 32 páciens mintáinak vizsgálatában három független vizsgáló vett részt, kenetenként mintegy 5–7000 sejtet elemezve. Az értékelt kenetek hibridizációs hatékonysága 98% felett volt. A spermiumsejtmagok az általánosan elfogadott kritériumok szerint kerültek elemzésre (7). Disomiának tekintettük azt a spermiumot, mely két egyszínű, azonos intenzitású és nagyságú jelet tartalmazott, melyek minimum egy szignálnyi távolságra estek egymástól és nagyjából egy síkban helyezkedtek el.

Diploidiaként került értékelésre az a sejt, mely két pár azonos színű kromoszómajelet tartalmazott a fenti kritériumok szerint. Az értékelést Olympus AX70 epifluoreszcens mikroszkóppal végeztük, olajimmersions objektív és mindhárom alapszín spektrumát átfogó triple-pass filter segítségével (Chroma Technologies Co., Brattleboro, VT, USA) 1000-szeres nagyítás mellett. Az aneuploid és diploid spermiumok vizsgálatakor minden esetben sor került monokromatikus filterek használatára, valamint fáziskontraszt objektív használatára esetlegesen jelen lévő szomatikus sejtek kizárása végett. Csak farokkal rendelkező, egyértelműen spermiumnak ítélt sejtet kerültek értékelésre.

A minta számbeli kromoszómaaberráció gyakoriságának becslése

Mivel az összes kromoszóma nagyszámú spermiumon való egyidejű vizsgálata FISH-módszerrel rendkívül idő- és anyagigényes volna, elfogadott módszer a kumulatív aneuploidia becslése (ún. konzervatív módszer) a nemi kromoszómák és legalább egy autosomális kromoszóma disomia frekvenciájának ismeretében (7, 8). Azt feltételezve, hogy a nullisomia a disomiával megegyező gyakorisággal fordul elő, valamint hogy a 22 autosomális kromoszóma aneuploidia frekvenciája a mintában azonos, az ismert autosomális disomia frekvencia dupláját 22-vel szorozva és hozzáadva a nemi kromoszóma diszómia gyakoriság kétszereséhez eljutunk a becsült kumulatív aneuploidia frekvenciához. Ehhez a diploidia gyakoriságot hozzáadva megkapjuk a minta becsült számbeli kromoszómaaberráció gyakoriságát.

Statisztikai analízis

A mintacsoportok közötti aneuploidiagyakorosságok eltéréseinek jellemzésére az odds ratio (OR) és 95%-os megbízhatósági tartomány (95% CI) értékeket adtuk meg (SAS System for Windows v8, SAS Inst. Inc.), a különbségek szignifikanciaszintjét χ^2 -próbával is kifejeztük (SigmaStat, Jandel Scientific Co.) a $p = 0,05$ szintet tekintve szignifikánsnak.

Eredmények

A vizsgált spermaminták általános jellemzői

A 32 vizsgált ondómintát átlagos spermium-koncentrációja (\pm SD; tartomány) 18,2 millió/ml (\pm 8,43; 8,0–45,5), az átlagos motilitás 49,4% (\pm 9,32; 30–69,2) volt. Összesen 200 696 spermium értékelése került sor, mintánként átlagosan 6272 sejtre (tartomány 5030–7340). A mintákat a WHO-kritériumok szerint csoportokra osztottuk: normozoospermias csoport (NSp, $n = 5$), asthenozoospermias csoport (ASp, $n = 6$), oligozoospermias csoport (OSp, $n = 12$), oligoasthenozoospermias csoport (OASp, $n = 9$), melyeknek legfontosabb jellemzőit az 1. táblázatban foglaltuk össze.

Az X/Y arány

Az esetek túlnyomó többségében (30 mintánál, 94%) az X/Y arány 1 feletti értéket mutatott, átlagosan $X/Y = 1,07$ (\pm 0,06; 0,97–1,32), mely az X-kromozómával bíró spermiumok általánosan meglévő, de csak kismértékű és nem törvényszerű túlsúlyát jelzi az ejakulátumban. Mindössze egy esetben észleltünk jelentős mértékű eltolódást az X-kromozóma javára, ott az X/Y arány 1,32 volt. A vizsgálati csoportok között nem volt értékelhető különbség.

X-, Y- és 17-es kromozóma disomia gyakoriság

A vizsgált 32 ondómintában a nemi kromozóma disomiák (XX, YY és XY) átlagos frekvenciája 0,36% volt, míg a 17-es kromozóma disomia gyakorisága

ennek kevesebb mint a fele, 0,16%. Az egyes nemi kromozóma disomiák gyakoriságának megoszlása, ha kismértékben is, de szintén nem egyenletes (emelkedő sorrendben: YY-disomia 0,1%, XX-disomia 0,12%, XY-disomia 0,14%, a különbségek szignifikánsak). Megállapítható továbbá, hogy a disomia frekvenciák jelentős egyénekenkénti eltéréseket mutatnak, a tartomány a nemi kromozóma disomia esetén 0,12%–0,83%, a 17-es disomia esetén 0–0,49% volt.

A vizsgálati csoportok között nem volt tapasztalható szignifikáns különbség a nemi és 17-es disomiák átlagos gyakoriságai között (1. ábra). Azonban a mintákat csak a spermiumkoncentráció szerint osztályozva, oligozoospermia esetén, motilitástól függetlenül szignifikánsan magasabb nemi kromozóma disomia gyakoriság fordult elő, mint 20 millió/ml feletti spermiumszám esetén (0,37 vs. 0,32, OR = 1,18, 95% CI = 1,01–1,39, $p < 0,001$) (2. ábra). Még figyelemreméltóbb a kromozómák részvételi arányának a változása, oligozoospermia esetén az XY-disomia került jelentős túlsúlyba, az emelkedés ez esetben több mint kétszeres volt (0,17% vs. 0,08%, OR=1,99, 95% CI=1,48–2,67, $p < 0,001$), vagyis oligozoospermia esetén a nemi-kromozóma disomia gyakoriság növekedése jórészt az XY-disomia szaporodásával magyarázható.

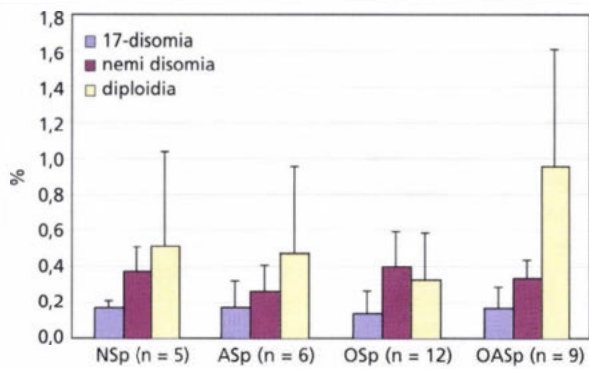
Diploidiagyakorítás

A diploid kromozómakészlettel rendelkező spermiumok átlagos előfordulási gyakorisága a 32 mintában 0,56%, az egyes kromozómákra vonatkozó disomiákra jellemzőt meghaladó mértékű egyéni eltérésekkel (tartomány 0,03%–1,94%). Diploidia leggyakrabban az OASp csoportban fordul elő (0,96%, tartomány 0,13–1,94), az emelkedés a többi csoport átlagához képest statisztikailag is jelentősnek bizonyult (OR = 2,39, 95% CI = 2,13–2,69, $p < 0,001$) (1. ábra). Ha a nemi kromozóma állomány szerint elemezzük a diploidia gyakoriságot oligozoospermia vs. normozoospermia esetén (0,59% vs. 0,49%, OR = 1,193, 95% CI = 1,05–1,36, $p < 0,05$), akkor a két azonos nemi kromozómát (XX vagy YY) tartalmazó, meiosis II. eredetű diploidok gyakoribb előfordulását tapasztaljuk oligozoospermia esetén (0,35% vs. 0,26%, OR =

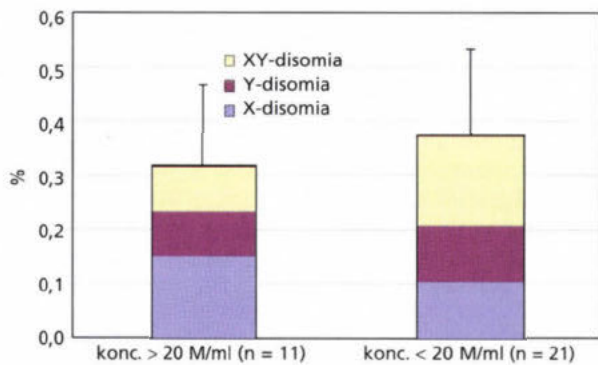
1. táblázat: A vizsgálati mintacsoportok spermiumkoncentrációjára és motilitására vonatkozó jellemzők, a mintánként értékelt átlagos sejtszám, valamint a disomia- és diploidiafrekvenciák (átlag \pm SD, tartomány)

	NSp (n = 5) 31 252 sejt	ASp (n = 6) 34 718 sejt	OSp (n = 12) 78 684 sejt	OASp (n = 9) 55 765 sejt
Spermiumkonc. (millió/ml)	24,3 \pm 3,4 (20,2–27,9)	30,3 \pm 8,3 (22,3–45,5)	12,5 \pm 3,6 (8–19)	14,5 \pm 3,3 (10,4–19,9)
Motilitás (%)	54,9 \pm 5,2 (50,4–61,6)	44,3 \pm 3,5 (40–48,4)	56,6 \pm 6,5 (50–69,2)	39,9 \pm 5,9 (30–48)
Értékelt ivarsejtek száma	6250 \pm 122 (6131–7415)	5786 \pm 930 (5030–7336)	6557 \pm 864 (5073–7243)	6196 \pm 921 (5071–7316)
Nemi kromozóma disomia (%)	0,37 \pm 0,13 (0,27–0,56)	0,27 \pm 0,14 (0,12–0,49)	0,40 \pm 0,19 (0,17–0,83)	0,34 \pm 0,10 (0,16–0,49)
17. kromozóma disomia (%)	0,17 \pm 0,004 (0,11–0,22)	0,17 \pm 0,15 (0–0,42)	0,14 \pm 0,12 (0,06–0,49)	0,17 \pm 0,12 (0,05–0,35)
Diploidia (%)	0,52 \pm 0,52 (0,18–1,45)	0,48 \pm 0,48 (0,16–1,43)	0,33 \pm 0,25 (0,03–0,95)	0,96 \pm 0,65 (0,16–1,94)

NSp = normozoospermia; ASp = asthenozoospermia; OSp = oligozoospermia; OASp = oligoasthenozoospermia

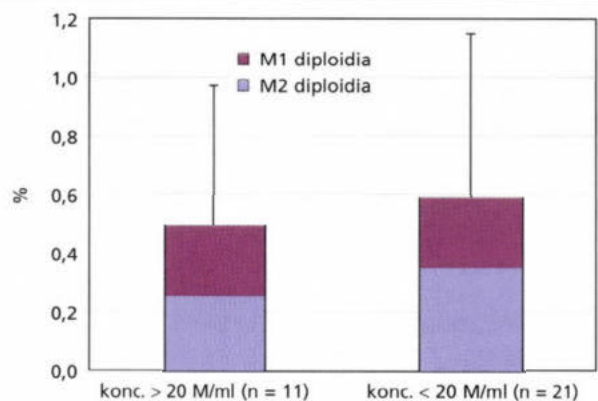


1. ábra: A 17-es kromoszóma disomia, a nemi kromoszóma disomia és a diploidia gyakorisága, valamint az adatok szórása a négy, WHO-meghatározás szerinti vizsgálati csoportban
NSp = normozoospermia; ASp = astenozoospermia; OSp = oligozoospermia; OASp = oligoasthenozoospermia



2. ábra: A nemi kromoszóma disomia gyakoriság és szórása alacsony és szabályos spermiumkoncentráció esetén a vizsgálati anyagban, illetve az X-, az Y- és az XY-disomia aránya az egyes csoportokban

1,39, 95% CI = 1,17–1,65, $p < 0,001$), de a meiosis I. eredetű XY diploidia gyakoriságban nincs különbség (0,24% vs. 0,24%, NS) (3. ábra). A nagyszámú diploidot tartalmazó mintákban vagy a meiosis I., vagy a meiosis II. eredetű diploidia jelentős túlsúlya jellemző.

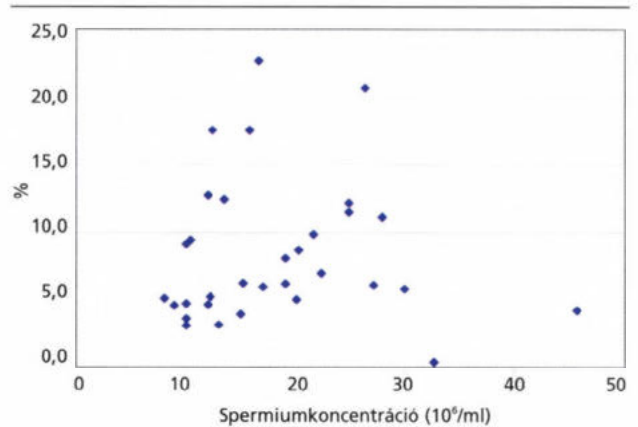


3. ábra: A diploidia gyakoriság és szórása alacsony és szabályos spermiumkoncentráció esetén a vizsgálati anyagban, illetve a meiosis I. (M1) és meiosis II. (M2) eredetű diploidia részesedése az egyes csoportokon belül

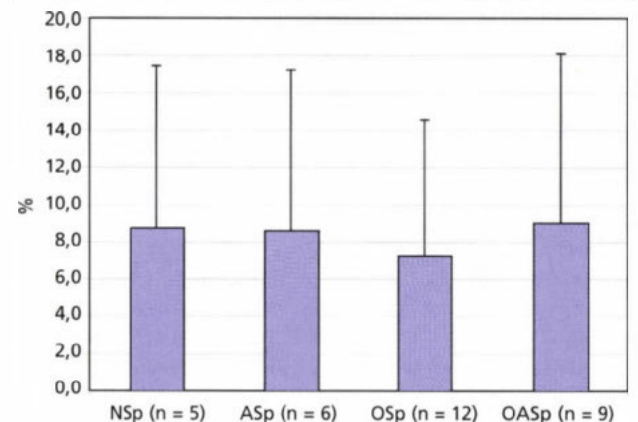
A nagyszámú normospermias minta vizsgálata eredményeinek irodalmi összesítése alapján vett diploidiafrekvencia átlagnál (0,24–0,32%) (7, 8) szokatlanul magasabb, 0,5%-ot meghaladó diploid spermium gyakoriság tíz esetből nyolc minta oligozoospermias férfitől származott. Ezeknél egy kivétellel a meiosis II. eredetű diploid spermiumok jelenléte okozta a magas diploidiafrekvenciát. A két, nem oligozoospermias és magas diploidia gyakoriságú beteg egyikénél a M1 diploidia, a másikonál az M2 diploidia túlnyomó jelenléte volt megfigyelhető.

Becsült számbeli kromoszómaaberráció-gyakoriság

Mintáink átlagos becsült számbeli kromoszómaaberráció-gyakorisága 8,3% (0,4–22,7), igen jelentős egyéni eltérésekkel (4. ábra). A WHO-kategóriák közötti csoportok között azonban hasonlóan nagy egyéni ingadozások mellett az átlagos gyakoriságban nem mutatkozott számottevő különbség (5. ábra).



4. ábra: A becsült számbeli kromoszómaaberrációk gyakorisága a spermiumkoncentráció függvényében a vizsgálati csoportban (n = 32)



5. ábra: A becsült számbeli kromoszómagyakoriság átlagos előfordulása és szórása a WHO-ajánlás szerinti csoportokban vizsgálati anyagunkban
NSp = normozoospermia; ASp = astenozoospermia; OSp = oligozoospermia; OASp = oligoasthenozoospermia

A spermiumkoncentráció, -motilitás a FISH-vizsgálatok eredményei közötti összefüggések

Az átlagos kumulatív 17-, X- és Y-disomiafrekvencia nem volt magasabb 20 millió/ml spermiumkoncentráció esetén ($n = 21$), mint az a feletti vizsgálati egyéneinkben ($n = 11$) (0,53 vs. 0,49, NS), ellentétben a diploidiaival, amelynek magasabb előfordulását tapasztaltuk oligozoospermia esetén (l. fent). Korreláció azonban diploidia esetén sem volt igazolható a spermiumkoncentrációval. Hasonló módon, csökkent motilitás esetén (motilitás < 50%, $n = 15$) az átlagos kumulatív 17, X- és Y-disomiafrekvencia nem különbözött a normális motilitású csoportétól ($n = 17$) (0,54% vs. 0,48%, NS), a diploidiafrekvencia azonban jelentősen emelkedett volt (0,77% vs. 0,38%, OR = 2,03, 95% CI = 1,80–2,30, $p < 0,001$). Korrelációt azonban nem találtunk a minták motilitása és diploidia frekvenciája között sem.

Megbeszélés

A vizsgálatunkba bevont személyeknél a spermium 17-es és a nemi kromoszóma disomiájának előfordulási gyakoriságai (0,16% és 0,36%) nagyságrendjükben egyeznek az irodalmi összesítésekben közölt adatokkal, a normospermiás férfiak vizsgálata kapcsán közölt gyakoriságok felső tartományába esnek (7, 8, 39). Tekintettel arra, hogy vizsgálatunkat nagyszámú spermiumon három független vizsgáló végezte azonos módszerrel, a mérsékelt emelkedés oka a mintavételben keresendő, vagyis abban, hogy vizsgálati csoportunkat oligozoospermiás vagy enyhén csökkent spermiumkoncentrációjú férfiak képezték. Az ismert disomiagyakoriságokból becsült számbeli kromoszómaeltérések gyakorisága a vizsgált spermium mintákban 8,3%, mely jellemzi az előszelekción át nem esett spermiumpopuláció alkalmazásához társuló kockázatot ICSI esetén. A jelentős egyének közötti eltérések azonban még ezt is akár többszörösen meghaladó aneuploidiagyakoriságot eredményezhetnek (4. ábra).

Az ábrából az is kitűnik, hogy a WHO-meghatározás szerinti oligozoospermia nem jelent határvonalat a kromoszóma-rendellenességek gyakorisága szempontjából. Igazolt ugyanakkor, hogy az aneuploidiarekvencia és az éretlen spermiumok előfordulása között szoros az összefüggés ($r = 0,7$) (22), valamint az is, hogy a spermiumkoncentráció és a spermiuméretlenség között fordított összefüggés áll fenn ($r = 0,7$), mely hazai populáción is bizonyítást nyert (13). A normospermiás egyének 25–30%-ában – elsősorban alacsonyabb, 20–30 millió/ml spermiumkoncentráció esetén – a spermiuméretlenség tetten érhető (11, 15, 17).

Természetesen a számbeli kromoszóma eltérést hordozó spermiummal történő fertilizáció esetén az eseteknek csak kis hányada jelenik meg az újszülöttekben, többségük már korábban magzati veszteség-

ként jelentkezik. Ismeretes, hogy a koraterhességi vetélések jelentős részéért magzati aneuploidia felelős, leggyakrabban a 16-os kromoszóma trisomiája (10). Ismétlődő vetélések kapcsán végzett spermiumvizsgálatokkal oligozoospermia mellett a 15-ös és 18-as autoszómális kromoszóma disomiájának, valamint a nemi kromoszóma disomiájának és nullisomiájának jelentősen emelkedett frekvenciáját igazolták FISH segítségével (12, 36). Sikeres lehet a terhesség kiviselése 13-as magzati trisomia esetén (a magzat túlélési valószínűsége 2,8%), 18-as trisomia esetén (túlélési valószínűség 5,4%) és 21-es trisomia esetén (túlélési valószínűség 22,1%) (9). A legtöbb magzati autoszómális trisomia anyai meiozis I. eredetű, apai eredet mintegy 10%-ban igazolható (9, 34).

Bármelyik kromoszómára vonatkozó FISH-vizsgálati adatok szerint a spermiumon kimutatható aneuploidiagyakoriság jóval magasabb, mint az epidemiológiai tanulmányok által jelzett magzati trisomia gyakoriság a vizsgált populációkban. Kivétel ez alól az XXY- és XYY-trisomia, ahol a különbség nem jelentős. Ennek valószínű oka, hogy az ilyen magzatok életképesek. Az étellel összeegyeztethető rendellenességek közül a nemi kromoszóma aberrációk előfordulásának fokozott kockázata ICSI kapcsán már korábban felmerült (20, 21). Az ICSI-vel fogant terhességekből született gyermekek között a rendellenes karyotípus előfordulásának növekedése később nagy anyagon is mintegy négyszeresnek bizonyult (0,8% vs. 0,2%). Saját, az értékelt sejtek számát tekintve jelentősnek mondható anyagunkban a leggyakrabban előforduló kromoszómadisomia az XY-disomia, valamint oligozoospermia esetén az XY-disomia gyakoriságának több mint kétszeres emelkedése figyelhető meg (0,17% vs. 0,08%). Mindez összhangban áll azzal a megfigyeléssel, mely szerint az ICSI-vel született gyermekek között a Klinefelter-kór (47, XXY) gyakoriságának emelkedése járul hozzá legnagyobb mértékben a kromoszóma-rendellenességek előfordulásának emelkedéséhez (4).

Ugyanakkor a vizsgált tartományban (< 50 millió/ml) a spermiumkoncentráció csökkenésével nem tapasztaltunk autoszómális disomia frekvencia növekedést. Azonban az általunk vizsgált mintákban a 17-es kromoszóma disomiájának gyakorisága az irodalmi közlések felső tartományában volt, ami arra utal, hogy már mérsékelt csökkenett spermiumkoncentráció esetén is enyhén emelkedhet a disomiagyakoriság és a WHO-kritériumok alkalmazása nem ad megbízható támpontot az autoszómális trisomia kockázat megbecsléséhez. Az általunk észlelt átlagos autoszómális aneuploidia gyakoriság azonban klinikailag valószínűleg nem jelent jelentős kockázatokozódást, ami megfelel annak, hogy a magzati autoszómális trisomiák gyakoriságának emelkedése mindeddig nem igazolódott ICSI-vel fogant terhességek esetén.

A triploidia gyakori oka a koraterhességi veszteségnek, a spontán vetélések 12–13%-ában fordul elő (10). Apai eredetű magzati triploidiaival kapcsolatos konkrét adatok ismételt vetélésük kapcsán spermiumon végzett kromoszómatanulmányok révén állnak rendelkezésünkre (1, 9, 36, 46), melyek a habituális

vetéléseket okozó triploidiak jelentős részének paternális eredetűre utalnak. Az apai eredetű pronucleus vizsgálata során a három pronucleusszal bíró, ICSI-vel fogant zigóták egyharmadában találtak triploiditást, míg klasszikus IVF esetén egyben sem (46).

A spermiumban található diploidia gyakoriság meghaladja az egyes disomia-féleségeket, de összességében a diploid spermiumok a számbeli kromoszóma-rendellenességeket hordozó ivarsejteknek általában csak kisebb hányadát teszik ki. Bizonyos esetekben, súlyosan kóros spermogram mellett a diploid sejtek akár többségbe is kerülhetnek (2, 21). Jelentős diploidia gyakoriság-emelkedést figyeltünk meg csökkent motilitású mintákban, de leginkább oligoasthenozoospermia esetén. Mindez egyrészt a diploid ivarsejtek megjelenésének a spermatogenezis zavarával való kapcsolatára utal, másrészt arra, hogy a diploid spermiumok motilitása csökkent.

A diploid spermium kialakulásáért a meiosis I. vagy a meiosis II. hibája egyaránt felelős lehet, a csökkent spermiumszámmal kapcsolatosan megfigyelhető diploidiafrekvencia-emelkedésért azonban a meiosis II. gyakoribb zavara tehető felelőssé, ugyanis az első oszlásból származó XY-diploidok átlagos gyakorisága oligozoospermia esetén nem emelkedik. A meiosis II-ből származó kiugróan magas diploidiafrekvencia egy eset kivételével mindig oligozoospermiaival társult. Mindebből következik, hogy a második meiotikus sejtoszlás zavara nemcsak diploidok fokozott számú kialakulásával jár, hanem kapcsolatban van a spermiumok csökkent számú termelődésével is.

Összefoglalva: a sperma minőségi jellemzésére széles körben használatos spermiumkoncentráció és motilitás csak korlátozottan alkalmas a spermium számbeli kromoszóma-rendellenesség kockázatának megítélésére. Oligozoospermia esetén motilitástól függetlenül számolni kell a nemi kromoszómák disomiájának gyakoribb előfordulásával, különös tekintettel az XY-disomiára. Oligoasthenozoospermia esetén a második meiotikus oszlás hibájából fakadó diploid kromoszómakészletű spermiumok emelkedett gyakorisága a jellemző. Az asszisztált reprodukciós eljárások során jelentkező kockázat pontos megítélése spermiumon végzett FISH-vizsgálattal lehetséges.

A munka a Magyar Állami Eötvös Ösztöndíj és a National Institute of Health, USA (NIH, HD-19505, HD-32902) támogatásával készült

IRODALOM: 1. Aran, B., Blanco, J., Vidal, F. és mtsai: Screening for abnormalities of chromosomes X, Y, and 18 and for diploidy in spermatozoa from infertile men participating in an in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection program. *Fertil. Steril.*, 1999, 72, 696-701. – 2. Benzacken, B., Gavelle, F. M., Martin-Pont, B. és mtsai: Familial sperm polyploidy induced by genetic spermatogenesis failure: case report. *Hum. Reprod.*, 2001, 16, 2646-2651. – 3. Bernardini, L., Martini, E., Geraeds, J. P. és mtsai: Comparison of gonosomal aneuploidy in spermatozoa of normal fertile men and those with severe male factor detected by in-situ hybridization. *Mol. Hum. Reprod.*, 1997, 3, 431-438. – 4. Bonduelle, M., Aytoz, A., Van Assche, E. és mtsai: Incidence of chromosomal aberrations in children born after assisted reproduction through intracytoplasmic sperm injection. *Hum. Reprod.*, 1998, 13, 781-782. – 5. Bour-

rouillou, G., Dastugue, N., Colombies, P.: Chromosome studies in 952 infertile males with a sperm count below 10 million/ml. *Hum. Genet.*, 1985, 71, 366-367. – 6. De Braekeleer, M., Dao, T. N.: Cytogenetic studies in male infertility: a review. *Hum. Reprod.*, 1991, 6, 245-250. – 7. Downie, S. E., Flaherty, S. P., Matthews, C. D.: Detection of chromosomes and estimation of aneuploidy in human spermatozoa using fluorescence in-situ hybridization. *Mol. Hum. Reprod.*, 1997, 3, 585-598. – 8. Egozcue, J., Blanco, J., Vidal, F.: Chromosome studies in human sperm nuclei using fluorescence in-situ hybridization (FISH). *Hum. Reprod. Update.*, 1997, 3, 441-452. – 9. Egozcue, S., Blanco, J., Vendrell, J. M. és mtsai: Human male infertility: chromosome anomalies, meiotic disorders, abnormal spermatozoa and recurrent abortion. *Hum. Reprod. Update.*, 2000, 6, 93-105. – 10. Eiben, B., Bartels, I., Bahr-Porsch, S. és mtsai: Cytogenetic analysis of 750 spontaneous abortions with the direct-preparation method of chorionic villi and its implications for studying genetic causes of pregnancy wastage. *Am. J. Hum. Genet.*, 1990, 47, 656-663. – 11. Ergur, A. R., Dokras, A., Giraldo, J. L. és mtsai: Sperm maturity and treatment choice of in vitro fertilization (IVF) or intracytoplasmic sperm injection: diminished sperm HspA2 chaperone levels predict IVF failure. *Fertil. Steril.*, 2002, 77, 910-918. – 12. Giorlandino, C., Calugi, G., Iaconianni, L. és mtsai: Spermatozoa with chromosomal abnormalities may result in a higher rate of recurrent abortion. *Fertil. Steril.*, 1998, 70, 576-577. – 13. Gergely, A., Szöllösi, J., Falkay, Gy. és mtsai: Sperm creatine kinase activity and creatine kinase M isoform ratio in normospermic and oligospermic Hungarian men. *J. Assist. Reprod. Genet.*, 1999, 16, 35-40. – 14. Hansen, M., Kurinczuk, J. J., Bower, C. és mtsai: The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 346, 725-730. – 15. Huang, W. J., Lamb, D. J., Kim, E. D. és mtsai: Germ-cell nondisjunction in testes biopsies of men with idiopathic infertility. *Am. J. Hum. Genet.*, 1999, 64, 1638-1645. – 16. Huszar, G., Corrales, M., Vigue, L.: Correlation between sperm creatine phosphokinase activity and sperm concentrations in normospermic and oligospermic men. *Gamete. Res.*, 1988, 19, 67-75. – 17. Huszar, G., Vigue, L., Corrales, M.: Sperm creatine phosphokinase activity as a measure of sperm quality in normospermic, variablespermic, and oligospermic men. *Biol. Reprod.*, 1988, 38, 1061-1066. – 18. Huszar, G., Vigue, L.: Spermatogenesis-related change in the synthesis of the creatine kinase B-type and M-type isoforms in human spermatozoa. *Mol. Reprod. Dev.*, 1990, 25, 258-262. – 19. Huszar, G., Sbracia, M., Vigue, L. és mtsai: Sperm plasma membrane remodeling during spermiogenic maturation in men: relationship among plasma membrane beta 1,4-galactosyltransferase, cytoplasmic creatine phosphokinase, and creatine phosphokinase isoform ratios. *Biol. Reprod.*, 1997, 56, 1020-1024. – 20. In 't Veld, P. A., van Opstal, D., Van den, B. C. és mtsai: Increased incidence of cytogenetic abnormalities in chorionic villus samples from pregnancies established by in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET). *Prenat. Diagn.*, 1995, 15, 975-980. – 21. In 't Veld, P. A., Broekmans, F. J., de France, H. F. és mtsai: Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) and chromosomally abnormal spermatozoa. *Hum. Reprod.*, 1997, 12, 752-754. – 22. Kovanci, E., Kovacs, T., Moretti, E. és mtsai: FISH assessment of aneuploidy frequencies in mature and immature human spermatozoa classified by the absence or presence of cytoplasmic retention. *Hum. Reprod.*, 2001, 16, 1209-1217. – 23. Lee, J. D., Kamiguchi, Y., Yanagimachi, R.: Analysis of chromosome constitution of human spermatozoa with normal and aberrant head morphologies after injection into mouse oocytes. *Hum. Reprod.*, 1996, 11, 1942-1946. – 24. Li, P., Hoshiai, H.: Detection of numerical chromosome abnormalities in human spermatozoa by three-color fluorescence in situ hybridization. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 1998, 24, 385-392. – 25. Luciani, J. M., Guichaoua, M. R., Delafontaine, D. és mtsai: Pachytene analysis in a 17;21 reciprocal translocation carrier: role of the acrocentric chromosomes in male sterility. *Hum. Genet.*, 1987, 77, 246-250. – 26. Macas, E., Imthurn, B., Keller, P. J.: Increased incidence of numerical chromosome abnormalities in spermatozoa injected into human oocytes by ICSI. *Hum. Reprod.*, 2001, 16, 115-120. – 27. Mak, V., Jarvi, K. A.: The genetics of male infertility. *J. Urol.*, 1996, 156, 1245-1256. – 28. Meschede, D., Horst, J.: Genetic counselling for infertile male patients. *Int. J. Androl.*, 1997, 20 (Suppl. 3), 20-30. – 29. Meschede, D., Louwen, F., Eiben, B. és mtsai: Intracytoplasmic sperm injection pregnancy with fetal trisomy 9p resulting from a balanced paternal translocation. *Hum. Reprod.*, 1997, 12, 1913-1914. – 30. Meschede, D., Dworniczak, B., Behre, H. M. és mtsai:

CFTR gene mutations in men with bilateral ejaculatory-duct obstruction and anomalies of the seminal vesicles. *Am. J. Hum. Genet.*, 1997, 61, 1200-1202. – 31. *Meschede, D., Horst, J.*: Sex chromosomal anomalies in pregnancies conceived through intracytoplasmic sperm injection: a case for genetic counselling. *Hum. Reprod.*, 1997, 12, 1125-1127. – 32. *Meschede, D., Horst, J.*: The molecular genetics of male infertility. *Mol. Hum. Reprod.*, 1997, 3, 419-430. – 33. *Nagy, Z. P., Liu, J., Joris, H. és mtsai*: Extremely impaired semen parameters and the outcome of intracytoplasmic sperm injection. *Hum. Reprod.*, 1994, 9 (Suppl 4), 24-27. – 34. *Nicolaidis, P., von Beust, G., Bugge, M. és mtsai*: Analysis of the origin of the extra chromosome in trisomy 8 in 4 cases of spontaneous abortions. *Fetal Diagn. Ther.*, 1998, 13, 42-45. – 35. *Palermo, G., Joris, H., Devroey, P. és mtsai*: Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet*, 1992, 340, 17-18. – 36. *Rubio, C., Simon, C., Blanco, J. és mtsai*: Implications of sperm chromosome abnormalities in recurrent miscarriage. *J. Assist. Reprod. Genet.*, 1999, 16, 253-258. – 37. *Ryu, H. M., Lin, W. W., Lamb, D. J. és mtsai*: Increased chromosome X, Y, and 18 non-disjunction in sperm from infertile patients that were identified as normal by strict morphology: implication for intracytoplasmic sperm injection. *Fertil. Steril.*, 2001, 76, 879-883. – 38. *Samura, O., Mihar, N., He, H. és mtsai*: Assessment of sex chromosome ratio and aneuploidy rate in motile spermatozoa selected by three different methods. *Hum. Reprod.*, 1997, 12, 2437-2442. – 39. *Shi, Q., Martin, R. H.*: Aneuploidy in human sperm: a review of the frequency and distribution of aneuploidy, effects of donor age and

lifestyle factors. *Cytogenet. Cell Genet.*, 2000, 90, 219-226. – 40. *Shi, Q., Martin, R. H.*: Aneuploidy in human spermatozoa: FISH analysis in men with constitutional chromosomal abnormalities, and in infertile men. *Reproduction*, 2001, 121, 655-666. – 41. *Simoni, M., Gromoll, J., Dworniczak, B. és mtsai*: Screening for deletions of the Y chromosome involving the DAZ (Deleted in AZoospermia) gene in azoospermia and severe oligozoospermia. *Fertil. Steril.*, 1997, 67, 542-547. – 42. *Van Steirteghem, A.*: (1994) IVF and micromanipulation techniques for male-factor infertility. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*, 1994, 6, 173-177. – 43. *Vendrell, J. M., Garcia, E., Veiga, A. és mtsai*: Meiotic abnormalities and spermatogenic parameters in severe oligoasthenozoospermia. *Hum. Reprod.*, 1999, 14, 375-378. – 44. *World Health Organisation: Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Semen-Cervical Mucus Interaction.* Cambridge University Press, Cambridge, UK, 1987. – 45. *Yurov, Y. B., Saias, M. J., Vorsanova, S. G. és mtsai*: Rapid chromosomal analysis of germ-line cells by FISH: an investigation of an infertile male with large-headed spermatozoa. *Mol. Hum. Reprod.*, 1996, 2, 665-668. – 46. *Zaragoza, M. V., Surti, U., Redline, R. W. és mtsai*: Parental origin and phenotype of triploidy in spontaneous abortions: predominance of diandry and association with the partial hydatidiform mole. *Am. J. Hum. Genet.*, 2000, 66, 1807-1820.

(Jakab Attila jr. dr., Debrecen, Nagyerdei körút 98. 4012
e-mail: ja@jaguar.dote.hu)

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



A klinikai endokrinológia és anyagcsere-betegségek kézikönyve

Szerkesztette: Leövey András

E hiánypótló könyv átfogó képet nyújt mindazon ismeretekről és kórképekről, melyek a korszerű endokrinológia, valamint a legfontosabb anyagcsere-betegségek megértéséhez nélkülözhetetlenek. Az elméleti alapokra építkezve tárgyalja a neuroendokrin szerveződést, az élettani és genetikai tényezők szerepét, valamint az in vitro és a képalkotó diagnosztika újabb, fontos ismérveit követnek. Ez a felépítése követve 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



Orvosi diagnosztikai laboratóriumok akkreditálása

Horváth Andrea Rita dr.¹, Ring Rózsa dr.², Fehér Miklós dr.³ és Mikó Tivadar dr.⁴

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Kémia Intézet (igazgató: Horváth Andrea Rita dr.)¹

Nemzeti Akkreditáló Testület, Budapest (igazgató: Ring Rózsa dr.)²

Országos Orvosi Rehabilitációs Intézet, Budapest (igazgató: Fehér Miklós dr.)³

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum, Általános Orvostudományi Kar, Pathológiai Intézet (igazgató: Mikó Tivadar dr.)⁴

A Nemzeti Akkreditáló Testület mint a Magyar Köztársaság nemzeti akkreditáló szervezete, az 1995. évi XXIX. törvény felhatalmazása alapján, nem nyereség-érdekelte köztestületként kizárólagos jogkörrel akkreditál vizsgáló- és kalibráló laboratóriumokat. A Nemzeti Akkreditáló Testületben két egészségügyi ágazathoz tartozó Szakmai Akkreditáló Bizottság működik. Az Egészségügyi Szakmai Akkreditáló Bizottság feladata az egészségügyi intézmények minőségirányítási rendszerének tanúsítását végző szervezetek akkreditálása. Az Orvosi Diagnosztikai Laboratóriumi Szakmai Akkreditáló Bizottság feladata az *in vitro* orvosi diagnosztikai laboratóriumok akkreditálása. Az Orvosi Diagnosztikai Laboratóriumi Szakmai Akkreditáló Bizottság a különböző szakterületeket átfogó, multidiszciplináris munkacsoport, mely magába foglalja a tágabb értelemben vett laboratóriumi medicina, a mikrobiológia, patológia és a vérellátás/transzfúziológia tevékenységi körét. Jelenleg egyetlen nemzetközileg elfogadott szabvány, az ISO/IEC 17025:1999 alkalmazható az orvosi diagnosztikai laboratóriumokra. Folyamatban van az orvosi laboratóriumok speciális igényeihez jobban illeszkedő ISO 15189 szabvány akkreditálási standardként való elfogadása. Az ISO 15189 hivatalos elfogadásáig a Nemzeti Akkreditáló Testület az akkreditálás alapszabványaként az ISO/IEC 17025:1999 követelményeit használja, melyhez az Orvosi Diagnosztikai Laboratóriumi Szakmai Akkreditáló Bizottság szakmaspecifikus alkalmazási magyarázatokat fűzött az ISO/FDIS 15189:2000 előszabvány, az európai EC4 kritériumok és a brit CPA (UK) Ltd. akkreditálási standardok irányelvként való felhasználásával. A harmonizált szakmaspecifikus alkalmazási magyarázatok egységes értelmezést adnak a szabvány általánosan megfogalmazott követelményeinek orvosi diagnosztikai laboratóriumokban való alkalmazására, és a laboratórium helyszíni szemléje során audit ellenőrző listaként is használhatók. A harmonizált irányelv az ISO 9001:2000 folyamatmodelljét követi, és ennek megfelelően átrendezi az ISO/IEC 17025:1999 szerkezetét. Az átrendezés célja, hogy a követelményrendszer jobban tükrözze az orvosi diagnosztikai laboratóriumok munkafolyamatait, dinamikusabban kövesse a folyamat- és vevőcentrikus ISO

Accreditation of medical laboratories. In Hungary, the National Accreditation Body was established by government in 1995 as an independent, non-profit organization, and has exclusive rights to accredit, amongst others, medical laboratories. The National Accreditation Body has two Specialist Advisory Committees in the health care sector. One is the Health Care Specialist Advisory Committee that accredits certifying bodies, which deal with certification of hospitals. The other Specialist Advisory Committee for Medical Laboratories is directly involved in accrediting medical laboratory services of health care institutions. The Specialist Advisory Committee for Medical Laboratories is a multidisciplinary peer review group of experts from all disciplines of *in vitro* diagnostics, i.e. laboratory medicine, microbiology, histopathology and blood banking. At present, the only published International Standard applicable to laboratories is ISO/IEC 17025:1999. Work has been in progress on the official approval of the new ISO 15189 standard, specific to medical laboratories. Until the official approval of the International Standard ISO 15189, as accreditation standard, the Hungarian National Accreditation Body has decided to progress with accreditation by formulating explanatory notes to the ISO/IEC 17025:1999 document, using ISO/FDIS 15189:2000, the European EC4 criteria and CPA (UK) Ltd accreditation standards as guidelines. This harmonised guideline provides 'explanations' that facilitate the application of ISO/IEC 17025:1999 to medical laboratories, and can be used as a checklist for the verification of compliance during the onsite assessment of the laboratory. The harmonised guideline adapted the process model of ISO 9001:2000 to rearrange the main clauses of ISO/IEC 17025:1999. This rearrangement does not only make the guideline compliant with ISO 9001:2000 but also improves understanding for those working in medical laboratories, and facilitates the training and education of laboratory staff. With the official acceptance of ISO 15189 the clauses of this harmonised guideline fulfil the requirements of the new international standard as well. Accreditation of medical laboratories in Hungary may not only facilitate quality improvement of

9001:2000 minőségirányítási szemléletét, és hozzájáruljon a laboratóriumi szakemberek minőségügyi képzéséhez és továbbképzéséhez. Az irányelv az ISO 15189 szabvány hivatalos elfogadása után minimális változtatással, az új szabvány értelmezésére is adaptálható. Az orvosi laboratóriumok hazai akkreditálási programja a laboratóriumi szolgáltatás minőségének fejlesztésén túl elősegítheti a biztosító minőség alapú szolgáltatásvásárló szerepének kialakítását.

Kulcsszavak: akkreditálás, minőségirányítás, orvosi diagnosztikai laboratórium, standard

laboratory services, but also the development of a quality-based purchasing and reimbursement policy of the health insurance fund.

Key words: accreditation, medical laboratories, quality management, standards

Korábbi dolgozatunkban áttekintettük az orvosi laboratóriumok minőségfejlesztési tevékenységének alapelveit és magyarországi helyzetét. A jelenlegi közleményben részletesen bemutatjuk az *in vitro* orvosi diagnosztikai laboratóriumok hazai akkreditálási programjának szervezetét, követelményeit és a laboratórium-akkreditálás hivatalos eljárását.

A laboratórium-akkreditálás szervezete

A legtöbb ország a magyar Nemzeti Akkreditáló Testülethez (NAT) hasonló orvosi laboratóriumakkreditáló szervezettel rendelkezik, melyek többsége a releváns szakmai testületekkel együttműködve végzi akkreditálási tevékenységét. A laboratórium-akkreditálás általában önkéntes.

Kivételt képez ez alól Ausztrália, ahol általános érvényűen kötelező, és Nagy-Britannia, ahol csak citológiai tevékenység esetén, a citológus személyére szólóan kötelező az akkreditálás. Számos országban (pl. USA, Németország) a laboratórium-akkreditálás a biztosítói szerződés és finanszírozás alapfeltétele. A nemzeti akkreditáló szervezetektől független, önálló testületek akkreditálnak az USA-ban és Németországban. Kettős rendszer van például Hollandiában és Nagy-Britanniában, de a briteknél megindult a független laboratóriumakkreditáló szervezet, a CPA (UK) Ltd., és az UKAS nemzeti akkreditáló szervezet együttműködése (23).

Hazánkban az 1995. évi XXIX. Törvény felhatalmazása alapján a NAT, a Magyar Köztársaság nemzeti akkreditáló szervezete, és nem nyereségérdekelt köztestületként kizárólagos jogkörrel akkreditál

Rövidítések: ÁNTSZ = Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat; CPA (UK) Ltd. = Clinical Pathology Accreditation Limited, Nagy-Britannia; EC4 = European Communities Confederation of Clinical Chemistry; EN = European Normative; FDIS = Final Draft International Standard; ISO = International Standards Organization; IEC = International Electrochemical Committee; MOK = Magyar Orvosi Kamara; MSZ = Magyar Szabvány; NAT = Nemzeti Akkreditáló Testület; ODL-SZAB = Orvosi Diagnosztikai Laboratóriumi Szakmai Akkreditáló Bizottság; OEP = Országos Egészségbiztosítási Pénztár; SZAB = Szakmai Akkreditáló Bizottság; UKAS = United Kingdom Accreditation Services

vizsgáló- és kalibráló laboratóriumokat, termék-, minőségügyi rendszer és személyzet-tanúsító szervezeteket, valamint ellenőrző szervezeteket (25).

A NAT főbb feladatai (19, 21): 1. akkreditálási és időszakos felülvizsgálati eljárási szabályok kidolgozása a nemzetközi és hazai rendelkezések alapján; 2. akkreditálás, és az akkreditált szervezetek időszakos felülvizsgálata; 3. minősítőkkal szemben támasztott követelmények kidolgozása, minősítők képzése, kijelölése, értékelése; 4. képviselő nemzetközi és európai akkreditálási szervezetekben és szabványosítási tevékenységben; 5. akkreditálással kapcsolatos képzések szervezése és képzési követelmények kidolgozása; 6. szaktanácsadás akkreditálási kérdésekben (nem felkészítés!); 7. közhiteles nyilvántartás vezetése és 8. együttműködés szakmai képviselői szervekkel.

A NAT akkreditálási tevékenységét Szakmai Akkreditáló Bizottságok (SZAB) segítségével végzi, melynek tagjai az adott szakterület elismert szakemberei. A NAT az akkreditáltság odaítéléséről a SZAB javaslata alapján dönt (20). A NAT-ban összesen 10, ezen belül két egészségügyi ágazathoz tartozó SZAB működik. 2000 novemberében alakult a IX. sz. Orvosi Diagnosztikai Laboratóriumi SZAB (ODL-SZAB), melynek fő feladata az *in vitro* orvosi diagnosztikai laboratóriumok akkreditálása. A törvény adta lehetőségekre és a laboratóriumi szakmák minőségügy terén elért eredményeire támaszkodva a IX. sz. ODL-SZAB a különböző szakterületeket átfogó, multidiszciplináris munkacsoport, mely magában foglalja a tágabb értelemben vett laboratóriumi medicina (klinikai kémia, hematológia, hemosztazeológia, immunológia, molekuláris genetika), mikrobiológia, patológia és a vérrellátás/transzfúziológia tevékenységi körét.

Az ODL-SZAB legfontosabb feladatai (20): 1. az akkreditáltságra, annak felfüggesztésére, és visszavonására vonatkozó specifikus szakmai szabályok, akkreditálási követelmények kidolgozása; 2. orvosi diagnosztikai laboratóriumok akkreditálása; 3. az akkreditált laboratóriumok időszakos felülvizsgálata; 4. az akkreditálási eljárásokba bevonandó minősítőkkal és szakértőkkel szemben támasztott szakma-specifikus követelmények kidolgozása; 5. az akkreditálási eljárásokba bevont minősítők képzése, kijelölése és értékelése; 6. határozat az akkreditáltság odaítéléséről, felfüggesztéséről és visszavonásáról.

2001 áprilisában alakult meg a X. sz. Egészségügyi SZAB, melynek feladata az egészségügyben tanúsítást végző szervezetek akkreditálása. A X. sz. Egész-

ségügyi SZAB nem az egészségügyi intézmények közvetlen értékelését végzi, hanem a tanúsító szervezetek akkreditálásával biztosítja, hogy olyan kompetens szervek tanúsítsanak az egészségügyben, melyeket a NAT erre okirat kiadásával felhatalmaz. Az egészségügyi intézmények minőségirányítási rendszerüket nemzetközi és hazai irányelvek és követelmények megtartása mellett, önkéntes alapon, az intézmény szervezeti felépítésének és sajátosságainak megfelelően alakítják ki.

Az intézmények minőségirányítási rendszerének értékelésére elfogadott például az ISO 9001:2000 szabvány – melynek egészségügyi adaptációja folyamatban van –, és a 2001 októberében kiadott Kórházi Ellátási Standardok alkalmazása (13, 18). A IX. és X. sz. SZAB szorosan együttműködik az Egészségügyi Minisztérium, az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP), a Magyar Orvosi Kamara (MOK), a Kórházszövetség, a releváns Szakmai Kollégiumok és Országos Intézetek képviselőivel.

A NAT egészségügyi ágazathoz tartozó Szakmai Akkreditáló bizottságai által kialakított akkreditálási programok hozzájárulnak az egészségügyi szolgáltatások minőségének általános javulásához és az egészségügy minőségirányítási rendszerének továbbfejlesztéséhez. Az orvosi laboratóriumok és kórház tanúsítást végző szervezetek akkreditálása Magyarországon is támogathatja a biztosító minőség-alapú szolgáltatásvásárlási politikájának kialakítását, ezáltal modellértékű lehet.

A laboratórium-akkreditálás követelményei

A laboratóriumok akkreditálása nemzetközileg elfogadott szabványok szerint történik. Számos nemzetközi szabvány és ajánlás létezik, melyek általános minőségügyi elvárásokat fogalmaznak meg, azaz nem specifikusak az orvosi laboratóriumokra.

Az ún. *minőségirányítási rendszer szabványok* közül kiemelendő az ISO 9001:1994 és ISO 9002:1994, majd az azt helyettesítő ISO 9000:2000 és ISO 9001:2000 (10-13), míg az *általános laboratóriumi szabványok* közül az EN 45001 és EN 45002, az ISO Guide 25 és az azokat felváltó ISO/IEC 17025:1999 szabvány (5–6, 8–9). [NB: A laboratóriumok minőségirányítási kézikönyvének kidolgozására javasolt, 1996-ban kiadott hazai modellt az MSZ EN 45001, MSZ EN 45002 és az ISO Guide 25 szabványokon alapult (4)]. Jelentős előrelépés volt 1997-ben az orvosi laboratóriumokra specifikus EC4 (European Communities Confederation of Clinical Chemistry) esszenciális kritériumok (15), majd a laboratóriumi informatikai rendszerre és a betegágy melletti tesztlésre is kiterjedő kiegészítő kritériumok megjelenése (14). Az EC4 kritériumok nem szabványok, de mint szakmai ajánlások jelentősen támogatták egy új *orvosi laboratóriumi szabvány*, az ISO/FDIS 15189:2000 követelményrendszer kidolgozását (7).

Az orvosi diagnosztikai laboratóriumok akkreditálási követelményeinek meghatározása során a kü-

lönböző akkreditáló szervezetek mozgásteret meglehetősen korlátozott. Jelenleg egyetlen nemzetközileg is teljeskörűen elfogadott, az ISO/IEC 17025:1999 „A vizsgáló és kalibráló laboratóriumok felkészültségének általános követelményei” című szabvány alkalmazható az orvosi diagnosztikai laboratóriumokra (9).

Folyamatban van az orvosi laboratóriumok speciális igényeihez jobban illeszkedő ISO 15189 szabvány akkreditálási követelményként való elfogadása és az időközben megjelent ISO 9001:2000 minőségirányítási rendszer szabvánnyal való harmonizálása (7, 13). Ezért a NAT – hasonlóan számos európai nemzeti akkreditáló testülethez, az Európai Akkreditálási Tanács javaslatára – 2000 végén úgy döntött, hogy nem szerencsés a magyar orvosi diagnosztikai laboratóriumok akkreditálásával az ISO 15189 teljeskörű jóváhagyásáig várakozni.

A NAT döntése, és az európai direktívák szerint a magyar orvosi diagnosztikai laboratóriumok akkreditálási alapkövetelménye ezért jelenleg az ISO/IEC 17025:1999 szabvány (9). Az ISO/IEC direktívák szerint a szabvány követelményeinek való teljes körű megfelelés szükséges ahhoz, hogy az akkreditáló testület akkreditálási okiratot adhasson ki.

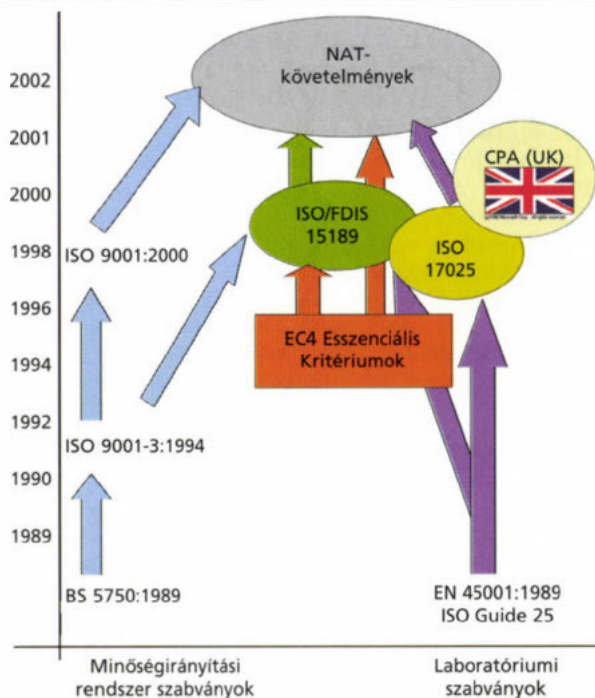
Az ISO/IEC 17025:1999 orvosi laboratóriumi szakemberek számára történő értelmezése során azonban két fő problémával találoztunk: 1. az elsősorban ipari laboratóriumok számára készült, általános követelményeket megfogalmazó szabvány formailag és tartalmilag nem az orvosi laboratóriumok nyelvén íródott, és ezért egészségügyi szakemberek számára nem elhanyagolható értelmezési problémákat jelent; 2. a szabvány alfejezeteinek sorrendje nem azonos az orvosi diagnosztikai laboratóriumok szokványos munkafolyamataival, azaz nem az orvosi diagnosztika logikáját tükrözi.

Az ISO/IEC 17025:1999 szabvány B melléklete azonban lehetőséget ad a standardok szakmaspecifikus értelmezésére, és a szabvány orvosi laboratóriumokra való adaptálását megkönnyítő ún. „szakmaspecifikus alkalmazási magyarázatok” kiadására (3). Az alkalmazási magyarázatok összeállításánál az alábbi nemzetközi előírásokat, alapelveket és szempontokat követtük:

– A szakmaspecifikus magyarázatok nem bővíthetők, és nem is csökkenthetők a szabvány általános követelményeit (9).

Az akkreditálásért folyamodó laboratóriumok az ISO/IEC 17025:1999 szabvány általános követelményei és a NAT alkalmazási magyarázatai segítségével fejlesztik és működtetik saját minőségirányítási rendszerüket. A laboratórium minőségirányítási rendszere természetesen az akkreditálási követelményektől bővebb területeket is átfoghat, azaz az akkreditált státusz elnyeréséhez a laboratórium minőségirányítási rendszere a NAT elvárásainál többet tartalmazhat, de kevesebbet nem.

– Az alkalmazási magyarázatok valamennyi *in vitro* orvosi diagnosztikai laboratóriumi diszciplína számára egységesek. Ezért a szabványt és az alkalmazási magyarázatokat az adott laboratóriumi szakterület (pl. klinikai kémia, mikrobiológia, patológia) szempontjából kell értelmezni (3).



1. ábra: Az orvosi laboratóriumok akkreditálási követelményeinek evolúciója
David Burnett nyomán, szerző engedélyével

– Munkánk során a szakma-specifikus alkalmazási magyarázatokat egyéb nemzetközi követelményekkel, elő-szabványokkal és ajánlásokkal harmonizáltuk, melynek evolúcióját az 1. ábra tükrözi.

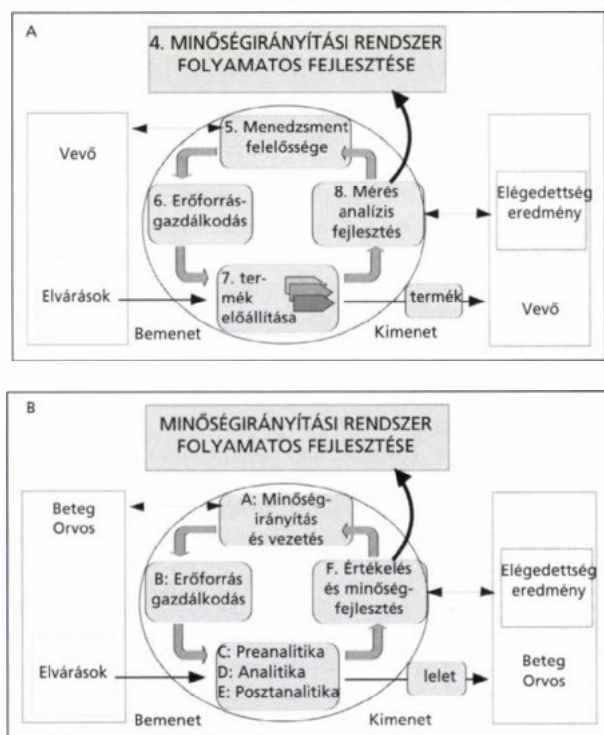
Az alkalmazási magyarázatokba irányelvként beépítettük az ISO/FDIS 15189:2000 előszabvány (7), valamint a Brit Klinikai Patológiai Akkreditálási szervezet [CPA (UK) Ltd] akkreditálási standardok (22), és az EC4 ajánlások (14, 15) azon elemeit, melyek hozzájárulnak az ISO/IEC 17025:1999 általános megfogalmazott követelményeinek orvosi laboratóriumokra való adaptálásához (16). Ez a megközelítés a jövőre nézve nem elhanyagolható előnyöket kínál. Bár az ISO 15189 szabvány akkreditálási követelményként való elfogadása még várat magára, tartalmi módosítás azonban már nem valószínű. Így az ISO/FDIS 15189:2000 is támaszkodó alkalmazási magyarázatainkat az ISO 15189 szabvány jóváhagyása után várhatóan csak csekély mértékben kell majd módosítanunk. Ez azt is jelenti, hogy az ISO/IEC 17025:1999 szabvány követelményeit a NAT alkalmazási magyarázatainak figyelembevételével teljesítő laboratórium számára az ISO 15189 szabvány teljesítése már nem fog különösebb nehézséget okozni (3). Az ISO/IEC 17025:1999 követelményeinek értelmezésekor a fenti forrásokon kívül az ODL-SZAB és a releváns Szakmai Kollégiumok, Országos Intézetek, a MOK, az ÁNTSZ, az Egészségügyi Minisztérium és az OEP képviselőinek szakértelmére és hazai tapasztalatára is támaszkodtunk. A szakma-specifikus alkalmazási magyarázatok összeállításánál ügyeltünk a jelenleg érvényes hazai jogszabályoknak való megfelelésre is, bár munkánk során számos, jelenleg még szabályozásra váró problémát is feltártunk.

– Fontos nemzetközi szempont, hogy a laboratóriumokra vonatkozó ISO standardoknak mindig összhangban kell lenni az érvényben levő minőség-

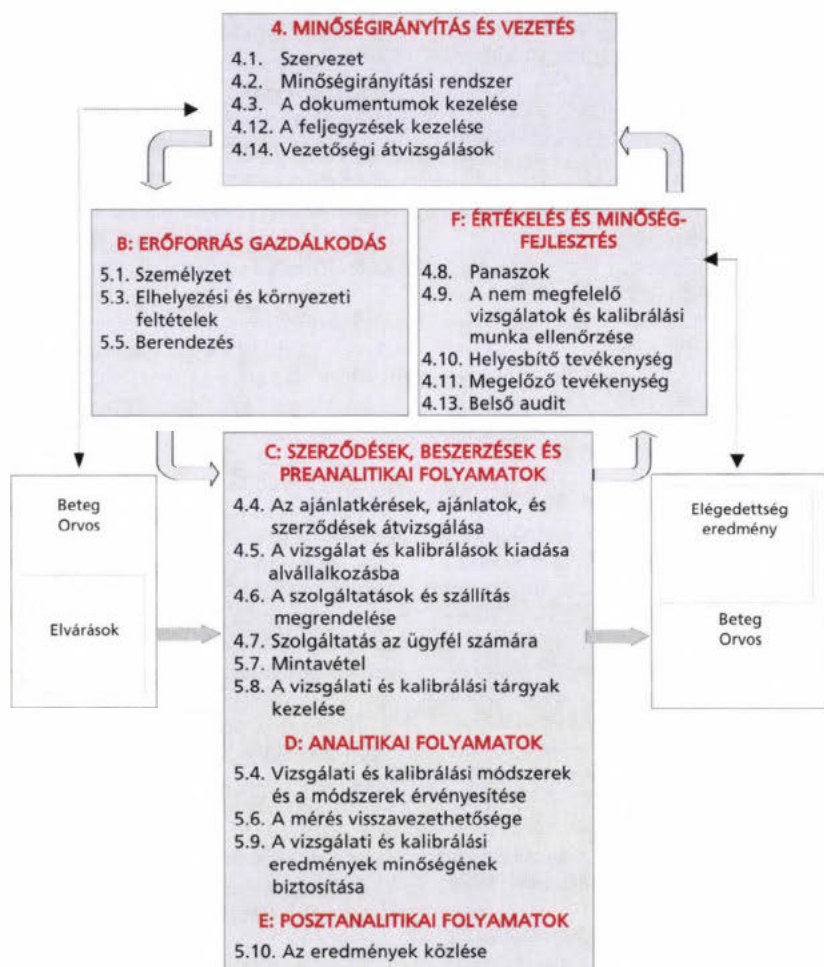
irányítási rendszer-szabványokkal, esetünkben az ISO 9000 szabványcsaláddal.

Az ISO/IEC 17025:1999 harmonizálása az ISO 9001:2000 rendszerszabvánnyal folyamatban van, míg az ISO/FDIS 15189 harmonizálása már megtörtént. Ez azt fogja jelenteni, hogy az a laboratórium, amely az akkreditálás során megfelel az ISO/IEC 17025, illetve az ISO 15189 szabvány követelményeinek, az egyben tanúsítja az ISO 9001:2000 szabványnak való megfelelését is. Fordítva azonban nem ugyanez a helyzet, azaz, az ISO 9001:2000 szerinti tanúsítás nem helyettesíti a laboratórium-akkreditálást!

– A várható változásokra és új szabványok megjelenésére készülve, a NAT ISO/IEC 17025:1999-hez fűzött alkalmazási magyarázatait (3) úgy állítottuk össze, hogy azok az ISO 9001:2000 minőségirányítási rendszer szabványban alkalmazott folyamatmodellt kövessék (2. ábra) (13). A laboratórium munkafolyamatait is jól leképező modell ezért átrendezi az ISO/IEC 17025:1999 szabvány követelményeinek sorrendjét (3. ábra). Az átrendezés célja, hogy a folyamat jobban értelmezhetővé váljon az orvosi diagnosztikai laboratóriumokban dolgozók számára, és dinamikusabban kövesse a jelenleg érvényben levő, folyamat- és vevőcentrikus ISO 9001:2000 minőségirányítási szemléletét (3). A modell az orvosi laboratóriumok szempontjából az alábbiak szerint értelmezhető (2. ábra). A laboratóriumi menedzsment a



2. ábra: A) Az ISO 9001:2000 modell; B) Az ISO 9001:2000 modell laboratóriumi értelmezése
2 A: Az ISO 9001:2000 fejezeteinek sorszáma és címei(13)
2 B: 4–8: A–F: A Nemzeti Akkreditáló Testület szakmaspecifikus követelményeinek fejezetcímei (3)
David Burnett nyomán, a szerző engedélyével



3. ábra: Az ISO/IEC 17025:1999 és az ISO 9001:2000 szabványok kapcsolata

A-F: A Nemzeti Akkreditáló Testület szakmaspecifikus követelményeinek fejezetcíme (3)

4.1-4.14. és 5.1-5.10: Az MSZ EN ISO/IEC 17025:2001 „Vizsgáló- és kalibráló laboratóriumok felkészültségének általános követelményei” c. magyar szabvány 4. és 5. fejezetének alfejezetszámai és -címei (9)

laboratórium szolgáltatásait igénybevevő felhasználó (2. ábra A: vevő, és 2. ábra B: beteg, orvos) elvárásainak megfelelően olyan minőségpolitikát és minőségirányítási tevékenységet folytat (2. ábra A 5: menedzsment felelőssége, és 2. ábra B: A minőségirányítás és vezetés), és úgy gazdálkodik erőforrásaival (2. ábra A 6 és 2. ábra B, B: erőforrás gazdálkodás), hogy pre-analitikai, analitikai és poszt-analitikai tevékenysége (2. ábra A 7: termék előállítás, és 2. ábra B, C-E) a felhasználók megelégedésére szolgáljon. A laboratórium tevékenységét folyamatosan értékeli, minőségbiztosítási és minőségfejlesztési lépéseket tesz (2. ábra A 8: mérés, elemzés és fejlesztés, és 2. ábra B, F: értékelés és minőségfejlesztés), melyek hozzájárulnak a laboratóriumi munka színvonalának és eredményességének folyamatos javulásához és fejlődéséhez (2. ábra A 4 és 2. ábra B: minőségirányítási rendszer folyamatos fejlesztése).

Az ISO 9001:2000 folyamatmodelljét követő ISO/IEC 17025:1999 szakmaspecifikus alkalmazási magyarázatai segítik a laboratóriumokat a szabvány gyakorlati alkalmaz-

zásában és hozzájárulnak az orvosi laboratóriumok dolgozóinak minőségügyi és szakmai képzéséhez és továbbképzéséhez (3).

Laboratórium akkreditálás

A NAT az akkreditálási és felülvizsgálati eljárásokat minősítő és szakértők bevonásával végzi. A minősítők nyilvános pályázat útján jelentkezhetnek, és az elbírálás alapja az ODL-SZAB által kialakított és az Akkreditálási Tanács által jóváhagyott minősítői szakmai követelményrendszer, melynek való megfelelést vizsgálva kell igazolni (2). A minősítővel szemben alapvető elvárás a szakmai felkészültség, minőségügyi alapismeretek, elfogulatlanság, pártatlanság és objektív ítélőképesség. A minősítőket az akkreditálási eljárás során az ODL-SZAB jelöli ki. A minősítő feladata a laboratórium felkészültségének megítélése és javaslatlattétel az akkreditálhatóságra (2, 24).

A NAT szabályai szerinti akkreditálási eljárás főbb lépéseit és szempontjait az alábbiakban foglaljuk össze (24). Részletesebb információ a <http://www.nat.hu> honlapon található.

– A laboratóriummakkreditálás önkéntes.

– A laboratórium a NAT akkreditálási egységcsomagjának útmutatásai szerint akkreditálási kérelmet nyújt be. Az akkreditálási kérelemben fel kell tüntetni valamennyi akkreditálandó vizsgálatot és eljárást. Amennyiben a laboratórium nem teljes vizsgálati spektrumát, csak résztevékenységeket, illetve bizonyos vizsgálatokat kíván akkreditáltatni, akkor a kérelem ilyen formában is benyújtható. Az akkreditálás kizárólag a kérelemben meghatározott vizsgálati körre vonatkozik (17).

– Az akkreditálási kérelemhez a laboratórium csatolja minőségirányítási kézikönyvét. A laboratórium minőségirányítási rendszerének és kézikönyvének összhangban kell lenni az MSZ EN ISO/IEC 17025:2001 szabvány, és a NAT alkalmazási követelményeivel – annál többet tartalmazhat, de kevesebbet nem (3, 24).

– Az akkreditálási kérelem elfogadása után a NAT ODL-SZAB kijelöli a minősítő csoport tagjait (1). A minősítő csoport létszáma és összetétele a laboratórium méretétől és az akkreditálandó tevékenységi körtől függ. A minősítők a kijelölést követően az akár pozitív, akár negatív elfoglaltság kizárása érdekében összeférhetlenségi nyilatkozatot tesznek. A minősítő csoport tagjainak névsoráról a NAT tájékoztatja a laboratóriumot. Amennyiben a kérelmező laboratórium – pl. elfoglaltság vagy összeférhetlenség miatt – nem ért egyet a minősítő személyével, kifogását írásban jelezheti a NAT felé, amely köteles gondoskodni más személy kijelöléséről.

– A minősítő csoport tagjai áttanulmányozzák a laboratórium akkreditálási kérelmét és minőségirányítási kézikönyvét, melynek megfelelőségét követően

– a laboratórium vezetővel egyeztetett időpontban, a minősítő csoport helyszíni szemlét tart. A NAT akkreditálási követelményei – azaz az MSZ EN ISO/IEC 17025:2001 (9) és az ODL-SZAB által kidolgozott alkalmazási magyarázatok (3) – képezik az ellenőrzés alapját. A minősítők a követelményeknek való megfelelést ellenőrzik, az ellenőrzés főbb eredményeit a helyszínen a laboratórium vezetővel megbeszélik, és észrevételeikről jelentést készítenek. A jelentést az ODL-SZAB a minősítők bevonásával értékeli (1).

– Hiányosságok feltárása esetén a laboratórium lehetőséget kap a hibák kijavítására. A javító intézkedések végrehajtására megszabott idő a hiányosságok mértékétől függ. Ezt követően a minősítő csoport felméri a javító intézkedések eredményét, majd azok fényében javaslatot tesz az ODL-SZAB felé a laboratórium akkreditálhatóságára.

– A laboratórium akkreditálásáról a SZAB dönt. Az akkreditálási határozatot, és – pozitív döntés esetén – az akkreditálási okiratot a NAT adja ki. Az akkreditálási okirat az akkreditálás alapkövetelményének, azaz az MSZ EN ISO/IEC 17025:2001 szabványnak való megfelelés szerepel.

– A laboratórium három évre nyeri el az akkreditált státust, melyet évenkénti felülvizsgálat során kell megerősíteni.

Fontos hangsúlyozni, hogy az akkreditálás egyben tanulási folyamat, melynek célja a laboratóriumi szolgáltatások minőségének javítása. Az akkreditálás során nyert tapasztalatokat a rendszer javítása és az akkreditálási követelmények továbbfejlesztése érdekében a NAT folyamatosan felhasználja. Az *in vitro* laboratóriumi diagnosztikai szakmák szerte a világon és hazánkban is elkötelezettek a minőség

fejlesztése iránt. Ezen erősségekre és hagyományokra támaszkodva, a szakmai színvonal és a betegellátás eredményességének javítása, és ezáltal szakmánk presztízsének növelése, valamint szakmapolitikai tárgyalási pozícióink erősítése érdekében is elengedhetetlen, hogy az Európai Unióhoz való csatlakozásunk küszöbén proaktívan készüljünk a kor kihívásaira. Meggyőződésünk, hogy az orvosi laboratóriumok akkreditálása ezen szakmai és etikai kihívásokra való felkészülésünk része.

Köszönetnyilvánítás: A szerzők köszönetet mondanak a NAT IX.sz. ODL-SZAB tagjainak (Czirók Éva dr., Csanaky György dr., Elek Zsuzsa titkár dr., Fekete Máttyás dr., Hettyésy Katalin dr., Jenei Béla dr., prof. Nagy Erzsébet, Orosz Zsolt dr., Sipka Sándor dr., Szabolcsi István dr. és Szűcs György dr.) az *in vitro* orvosi diagnosztikai laboratóriumok hazai akkreditálási programjának kidolgozásáért, kitartó lelkesedésükért, elkötelezettségükért és odaadó munkájukért. Külön köszönetet mondunk David Burnettnek szakmai tanácsaiért és munkánk szakértői támogatásáért, továbbá Araczi Ágnes dr.-nak és Csanálosi Andreának a kézirat összeállításában nyújtott technikai segítségükért. A programot az Egészségügyi Minisztérium és a Brit Nagykövetség Know How Fund támogatta.

A dolgozat az Országos Laboratóriumi Intézet, az Orvosi Laboratóriumi Vizsgálatok Szakmai Kollégiuma és a Magyar Laboratóriumi Diagnosztikai Társaság közös szervezésében 2001-ben rendezett regionális vezetőképzés előadás anyagán alapul. A közleményhez kapcsolódó diaanyag az alábbi honlap grafikus oldalán, a Továbbképzések szekciójában Internet Explorer segítségével elérhető: <http://tudor.szote.u-szeged.hu>

IRODALOM: 1. A szakmai akkreditáló bizottságok ügyrendje. (NAT belső dokumentum) Nemzeti Akkreditáló Testület, Budapest. – 2. Az *in vitro* orvosi diagnosztikai laboratóriumok akkreditálási eljárásában résztvevő minősítők és szakértők kiválasztása. NAR-06-IX 1. kiadás. 2001. március. Nemzeti Akkreditáló Testület, Budapest. – 3. Az *in vitro* orvosi diagnosztikai laboratóriumok akkreditálására vonatkozó szakmaspecifikus követelmények az MSZ EN ISO/IEC 17025 szabványhoz. NAR-20-IX 1. kiadás. 2001. december. Nemzeti Akkreditáló Testület, Budapest. – 4. Az orvosi laboratórium minőségi könyve. Laboratóriumi Vizsgálatok Szakmai Kollégiuma és az Országos Laboratóriumi Intézet gondozásában, 1996. – 5. EN 45001. General criteria for the operation of testing laboratories. Brussels: European Committee for Standardization, 1991. Magyar szabvány: MSZ EN 45001. Vizsgáló-laboratóriumok működésének általános feltételei, 1991. 6. EN 45002. General criteria for auditing testing laboratories. Brussels: European Committee for Standardization, 1991. Magyar szabvány: MSZ EN 45002. Vizsgáló-laboratóriumok minősítésének általános feltételei. 1991. – 6/a. Horváth A. R., Endrőczy E., Mikó F.: Orvosi diagnosztikai laboratóriumok minőségfejlesztése. Orv. Hetil., 2003, 144, 28, 1389-1395. – 7. ISO/FDIS 15189:2000. Quality management in the medical laboratory. Geneva: International Organization for Standardization, 2000. – 8. ISO/IEC Guide 25. General requirements for the competence of calibration and testing laboratories, 3rd edition. Geneva: International Organization for Standardization, 1990. – 9. ISO/IEC 17025:1999. General requirements for the competence of testing and calibration laboratories, Geneva: International Organization for Standardization, 1999. Magyar szabvány: MSZ EN ISO/IEC 17025:2001 Vizsgáló és kalibráló laboratóriumok felkészültségének általános követelményei, 2001. – 10. ISO 9000:2000 Quality management systems – Fundamentals and vocabulary. Geneva: International Organization for Standardization, 2000. Magyar szabvány: MSZ EN ISO 9000:2001 Minőségirányítási rendszerek. Alapok és szótár. – 11. ISO 9001:1994. Quality systems – Model for quality assurance in

design, development, production, installation and servicing. Geneva: International Organization for Standardization, 1994. Magyar szabvány: MSZ EN ISO 9001:1996. Minőségügyi rendszerek. A tervezés, a fejlesztés, a gyártás, a telepítés és a vevőszolgálat minőségbiztosítási modellje. – 12. ISO 9002:1994. Quality systems – Model for quality assurance in production, installation and servicing. Geneva: International Organization for Standardization, 1994. Magyar szabvány: MSZ EN ISO 9002:1996. Minőségügyi rendszerek. A gyártás, a telepítés és a vevőszolgálat minőségbiztosítási modellje. – 13. ISO 9001:2000. Quality management systems-requirements. Geneva: International Organization for Standardization, 2000. Magyar szabvány: MSZ EN ISO 9001:2001. Minőségirányítási rendszerek. Követelmények, 2001. – 14. Jansen, R. T. P., Blaton, V., Burnett, D. és mtsai: Additional Essential Criteria for Quality Systems of Medical Laboratories (EC4 Additional Essential Criteria) Eur. J. Clin. Chem. Clin. Bioch., 1998, 36, 249-252. – 15. Jansen, R. T. P., Blaton, V., Burnett, D. és mtsai: Essential Criteria for Quality Systems of Medical Laboratories (European Communities Confederation of Clinical Chemistry (EC4) Essential Criteria) Eur. J. Clin. Chem. Clin. Bioch., 1997, 35, 121-132. – 16. Jansen, R. T. P., Kenny, D., Blaton, V. és mtsai: European Communities Confederation of Clinical Chemistry (EC4) Working Group on Harmonisation of Quality Systems and Accreditation: Useful-

ness of EC4 Essential Criteria for Quality Systems of Medical Laboratories as Guideline to the ISO 15189 and ISO 17025 documents. Clin. Chem. Lab. Med., 2000, 38, 1057-1064. – 17. Kérelm *in vitro* orvosi diagnosztikai vizsgálólaboratóriumok részére. NAD-103L-IX 1. kiadás. 2001. december. Nemzeti Akkreditáló Testület, Budapest. – 18. Kórházi Ellátási Standardok Kézikönyv, Egészségügyi Közlöny, 2001. november 22. LI, 24/a, 2973-3044. – 19. Alapszabály. 4. kiadás. 2000. április 10. (NAT belső dokumentum) Nemzeti Akkreditáló Testület, Budapest. – 20. Szervezeti és Működési Szabályzat. 2. kiadás. 2000. április 10. (NAT belső dokumentum) Nemzeti Akkreditáló Testület, Budapest. – 21. Tájékoztató. 2000. február. Nemzeti Akkreditáló Testület, Budapest. – 22. Standards for the Medical Laboratory, Clinical Pathology Accreditation (UK) Ltd., January 2001. – 23. Understanding Accreditation in Laboratory Medicine. Ed.: David Burnett. 1996. ACB Venture Publications. – 24. Vizsgálólaboratóriumok akkreditálásának eljárása. NAR-01L 3. kiadás. 1998. március Nemzeti Akkreditáló Testület, Budapest. – 25. 1995. évi XXIX. Törvény a laboratóriumok, a tanúsító és az ellenőrző szervezetek akkreditálásáról. Magyar Közlöny 1995. április 28. 33, 1533-1538.

(Horváth Andrea Rita dr., Szeged, Somogyi Béla tér 1. 6725 e-mail: horvath@clab.szote.u-szeged.hu)

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



Traumatológia

Szerkesztette: Renner Antal

Második, javított és bővített kiadás

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

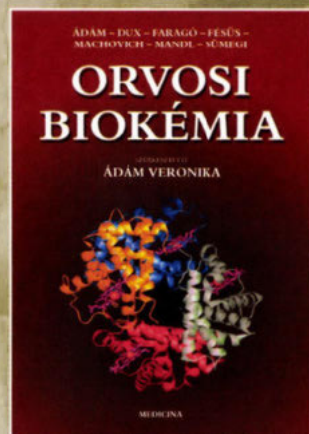
Prof. Dr. Renner Antal

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

Orvosi biokémia Szerkesztette: Ádám Veronika

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

Formátum: 202 × 285 mm Terjedlem: 600 oldal Bolti ár: 8900 Ft



EGIS KLINIKAI-FARMAKOLÓGIAI KUTATÁS FEJLESZTÉSI ALAPÍTVÁNY



Az EGIS Gyógyszergyár Rt. 1995-ben hozta létre az EGIS Klinikai-Farmakológiai Kutatás Fejlesztési Alapítványt. 2000 és 2003 májusában az Alapító változatlan céllal, megemelt alaptőkével az Alapítványt további három évre meghosszabbította.

A 2003. május 31-re kiírt pályázati felhívásra 30 tanulmány érkezett. A kuratórium testülete októberi kifizetéssel a következő pályázóknak ítélte meg támogatást:

PÁLYÁZÓ	INTÉZMÉNY	TÁMOGATÁS
Dr. Alkonyi Balázs	Mohács Város Kórháza, Belgyógyászati Osztály	400 000 Ft
Dr. Bartkó György	Fővárosi Önkormányzat Jahn Ferenc Dél-Pesti Kórház, III. sz. Pszichiátriai Osztály	300 000 Ft
Dr. Bene László	Fővárosi Önkormányzat Péterfy Sándor utcai Kórház, Gasztroenterológiai Osztály	400 000 Ft
Prof. Dr. Császár Albert	Országos Gyógyintézeti Központ, Belgyógyászati Osztály	600 000 Ft
Dr. Darvas Katalin	Semmelweis Egyetem, ÁOK I.sz Sebészeti Klinika	700 000 Ft
Dr. Faludi Péter	Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórház, II. sz. Belgyógyászati Osztály	200 000 Ft
Dr. Hodinka László	Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, II. sz. Reumatológiai és Klinikai Immunológiai Osztály	400 000 Ft
Dr. Janka Zoltán	Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Pszichiátriai Klinika	650 000 Ft
Dr. Kerényi Ágnes	Fővárosi Önkormányzat Bajcsy-Zsilinszky Kórháza, Szemészeti osztály	400 000 Ft
Dr. Kerényi Zsuzsa	Szent Imre Kórház, IV. sz. Belgyógyászati Osztály Diabétesz Gondozási Nemzeti Központ	200 000 Ft
Dr. Korányi László	DRC Gyógyszervizsgáló Központ Kft., Balatonfüred	1 000 000 Ft
Dr. Lonovics János	Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, I. sz. Belgyógyászati Klinika	250 000 Ft
Dr. Rojkovich Bernadett	Budai Irgalmasrendi Kórház, III. sz. Reumatológiai Osztály	1 000 000 Ft
Dr. Rapi Judit	Gyöngyös Város Önkormányzat Bugát Pál Kórháza, II. sz. Belgyógyászati Osztály, Hypertonia Decentrum	200 000 Ft
Dr. Zámolyi Károly	Fővárosi Önkormányzat Bajcsy-Zsilinszky Kórháza, IV. sz. Belgyógyászat – Kardiológiai Osztály	400 000 Ft

Az Alapítvány által megítélt támogatás csak a pályázatban megjelölt célra használható fel, más költségek nem finanszírozhatók. A céltámogatást nyert pályázóknak 2003. december 31-ig számlamásolattal kell igazolnia, hogy a támogatást a pályázatban megjelölt célra és a Klinikai Farmakológiai hálózat infrastrukturális feltételeinek javítására használják.

A kuratórium nevében:

Dr. Borvendég János
Dr. Mandl József

Dr. Frenkl Róbert
Dr. Blaskó Gábor

Dr. Magyar Kálmán
Benkőné dr. Márkus Sarolta

Acut myocardialis infarctus és pausadependens torsade de pointes kamrai tachycardia

Tomcsányi János dr., Somló Miklós dr. és Vecsey Tibor dr.

Budai Irgalmasrendi Kórház, Budapest (osztályvezető főorvos: Tomcsányi János dr.)

A szerzők myocardialis infarctushoz társuló pausadependens torsade de pointes kamrai tachycardiás betegek esetét mutatják be. Ezen forma egy újonnan felismert típusa a nem congenitalis hosszú QT-szindrómának. Az infarctust követően QT-megnyúlás gyakran fordul elő. A postextrasystolés QT-megnyúlás infarctus után ritka jelenség, de egy olyan eltérés, amit a torsade de pointes kamrai tachycardia figyelemre méltó jelének kell venni, és ezért ezen betegek fokozott figyelmet érdemelnek.

Kulcsszavak: torsade de pointes, LQTS, myocardialis infarctus, arrhythmia

Pause-dependent torsade de pointes following acute myocardial infarction. The authors report an early occurrence (within 48 hours) of the newly described form of pause-dependent torsade de pointes following acute myocardial infarction. QT prolongation after myocardial infarction a common ECG finding; Postextrasystolic QT prolongation rare but one of the warning signs for torsade de pointes ventricular tachycardia following myocardial infarction. Careful monitoring is suggested in these cases.

Key words: torsade de pointes, LQTS, myocardial infarction

A polimorf kamrai tachycardiák egyik formája az ún. torsade de pointes tachycardia, amely hosszú QT szindrómával jár. A szerzett formákat általában hirtelen frekvenciacsökkenés vagy hosszabb pauza előzi meg. Ezért ezt a formát pausadependens torsade de pointes tachycardiának is hívják (8). A congenitalis formák leggyakoribb oka génmutáció. A szerzett formáknál elsősorban a gyógyszerindukció, valamint metabolikus zavarok (hypokalaemia), az extrém bradycardiák és a szimpatikus/paraszimpatikus tónus eltolódásai játszanak szerepet.

Acut myocardialis infarctusban az átmeneti QT-megnyúlás jól ismert jelenség. Az akut myocardialis infarctusban fellépő pausadependens torsade de pointes első leírása *Halkin és mtsai* nevéhez fűződik (3).

Esetünk bemutatásával ugyancsak az akut infarctushoz társuló QT-megnyúlás veszélyére szeretnék a figyelmet felhívni.

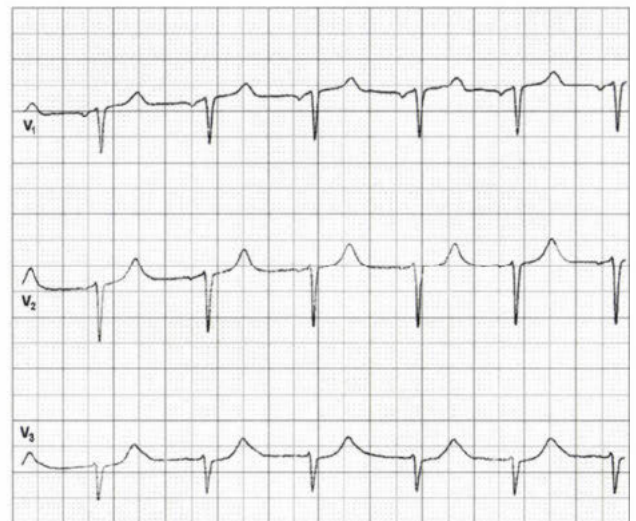
Esetismertetés

56 éves férfi betegnél 5 éve ismert a hypertonia és az alkoholos eredetűnek véleményezett dilatativ cardiomyopathia. Az echokardiográfia jelentősen tágult szívüregeket és csökkent ejekciós frakciót mutatott (EF: 35%). A beteg maximális dóziszú ACE-gátló és béta-receptor-blokkoló terápiára volt beállítva. Anginája korábban nem volt. Felvétele hajnalán egyórás retrosternalis fájdalom volt, de ennek

ellenére elment dolgozni. Este – a kocsmában – elfehéredett, verejtékezett majd eszméletét veszítette. Osztályunkra szállítva egy – az anamnézisnek megfelelő – 12 órás inferior lokalizációjú myocardialis infarctus EKG-képe volt látható (1. ábra). Thrombolysis az időablak miatt nem jött szóba. A betegnél a korábbi terápiát aspirinrel, sc. alacsony molekulatömegű heparinnal és nitráttal egészítettük ki. 36 órával az infarctus feltételezett kezdete után torsade de pointes lépett fel, ami kamrafibillációba ment át. Defibrilláció majd magnéziuminfúzió és ideiglenes pacemaker implantációja után a malignus kamrai ritmuszavar később nem ismétlődött. A defibrilláció után a szérumelektrolit-szintek elektrolit zavart nem igazoltak. A torsade de pointes beindulását egy hosszabb pauza előzte meg (2. ábra). Visszanézve a felvételi EKG-t, ott is látható volt, hogy a supra-ventricularis ES utáni hosszabb pauza hatására jelentős QT-megnyúlás jelentkezik az első postextrasystoles ütésnél (3. ábra). A későbbiekben elektív coronarographia történt, ami háromér-betegséget igazolt. Tekintettel a rossz kiáramlási pályákra, gracilis erekre, coronaria interventiora, illetve revascularisatóra nem került sor.

Megbeszélés

A szívelégtelenség kialakulásában az egyes felmérések szerint 50–70%-ban szerepel coronariabetegség. A típusos angina hiánya, illetve az aspecifikus EKG-eltérések miatt azonban az ischaemiás eredet gyakran rejtve marad.



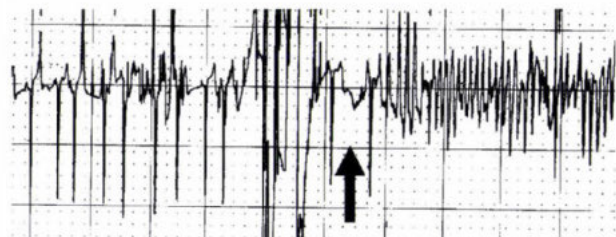
1. ábra: 12 elvezetéses EKG-n a már kialakult patológiás Q-hullámok láthatók az inferior elvezetésekben

Gyakran csak az akut infarctus megjelenésekor derül ki az addig háttérben álló coronariabetegség. Az akut infarctusban jelentkező polimorf kamrai tachycardia általában a hiperakut fázisban jelentkezik és nem a QT-megnyúlás és a megelőző hosszabb pausa a jellemzője (7, 9). Habár jelen esetben sem zárható ki az ischaemia szerepe a malignus arrhythmia keletkezésében, Halkin és msai eseteihez hasonlóan itt is a QT-megnyúlással összefüggésbe hozható esetet látunk. A QT-megnyúlás infarctusban általában hete-

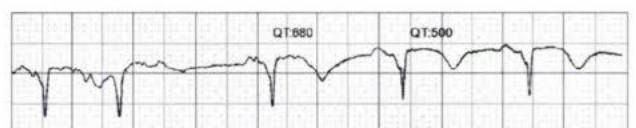
ken belül regrediál (4). A repolarizációban létrejövő jelentős heterogenitás azonban ezen idő alatt kedvezhet a microentry-k kialakulásának, ami révén kialakulhat a kamrai tachyarrhythmia.

A ciklushosszak jelentős váltakozásának hatására kifejezett kalciumbeáramlás következik be, ami korai utódepolarizációt (EAD) vált ki. Az EAD-t tovább fokozhatja a tranzienst myocardialis hypomagnesemia, amely az akut infarctus első 48 órájában jelentkezhet (2). Ez lehet a másik tényező, ami az infarctushoz társuló QT-megnyúlás kísérte torsade de pointes tachycardiához vezethet.

Kezelésükben elsősorban a hosszabb pausák kiiktatása ideiglenes pacemakerterápiával és az EAD



2. ábra: Monitor elvezetések a típusos torsade de pointes tachycardia beindulását mutatják. A tachyarrhythmia előtt hosszabb R-R távolság látható (nyíl)



3. ábra: Az 1. ábra kinagyított része, ami az extraszistolét követő QT-megnyúlást mutatja millisecundumokban az aVF elvezetésben

szupprimálására magnéziumterápia javasolt (1, 6). A megnyúlt QT-idő az akut infarctusban fellépő polimorf kamrai tachycardiánál nemcsak az arrhythmia genezise, hanem a terápia szempontjából is gyakorlati jelentőségű (5). Amíg normális QT-idővel járó polimorf kamrai tachycardiák egyik leghatékonyabb gyógyszeres terápiaja az iv. amiodaron (9), addig megnyúlt QT-idő esetén ennek az adása nem javasolt, mivel III. típusú szerként várhatóan további QT-megnyúlást fog eredményezni.

Halkin és mtsai által leírt esetek viszonylag késői (> 48 óra) kamrafibrillációt okoztak (3), a szerzők esetükkel arra hívják fel a figyelmet, hogy már viszonylag korán – 48 órán belül – is jelentkezhet QT-megnyúlással kísért torsade de pointes.

IRODALOM: 1. Fazekas, T., Scherlag, B., Vos, M. és mtsai: Magnesium and the Heart: Antiarrhythmic therapy with magnesium. Clin. Cardiol. 1993, 16, 768-774. – 2. Flink, E. B., Brick, J. E., Sha-

ne, S. R.: Alterations of long-chain free fatty acids and magnesium concentrations in acute myocardial infarction. Arch. Intern. Med., 1981, 141, 441-443. – 3. Halkin, A., Roth, A., Lurie I. és mtsai: Pause-dependent torsade de pointes following acute myocardial infarction. J. Am. Coll. Cardiol., 2001, 38, 1168-1174. – 4. Horvath, G. H., Racker, D. K., Goldberger, J. J. és mtsai: Electrophysiological and anatomic heterogeneity in evolving canine myocardial infarction. PACE, 2000, 23, 1068-1079. – 5. Jensen, G. V. H., Torp-Pedersen, C., Kober, L. és mtsai: Prognosis of late versus early ventricular fibrillation in acute myocardial infarction. Am. J. Cardiol., 1990, 66, 10-15. – 6. Keren, A., Tzivoni D.: Magnesium therapy in ventricular arrhythmias. PACE, 1990, 13, 937-945. – 7. Sayer, J. W., Archbold, R. A., Wilkinson, P. és mtsai: Prognostic implications of ventricular fibrillation in acute myocardial infarction: new strategies required for further mortality reduction. Heart, 2000, 84, 258-261. – 8. Viskin, S.: The long QT syndrome and torsade de pointes. Lancet, 1999, 354, 1625-1633. – 9. Wolfe, C. L., Nibbly, C., Bhandari, A. és mtsai: Polymorphous ventricular tachycardia associated with acute myocardial infarction. Circulation, 1991, 84, 1543-1551.

(Tomcsányi János dr., Budapest, Árpád fejedelem u. 7. 1027 e-mail:tomcsanyi.janos@axelero.hu)

PÁLYÁZATI FELHÍVÁS

A Roche (Magyarország) Kft. pályázatot hirdet 40 év alatti, hepatológia iránt érdeklődő orvosok, PhD-hallgatók és medikusok számára az alábbi témakörben:

A krónikus C-vírushepatitis diagnosztikájában és kezelésében szerzett tapasztalatok

Pályázati lehetőségek:

Legjobb, már közlésre elfogadott, de 2003. májusáig meg nem jelent eredeti közlemény nemzetközi vagy hazai szakmai folyóiratban a fenti témában

Díj: bruttó 500 000 Ft

Beadás határideje: 2004. április 30., péntek

Eredményhirdetés: a Magyar Gasztroenterológiai Társaság 46. Nagygyűlésén, Balatonaligán

A téma legszínvonalasabb esetbemutatása a Fialat Hepatológusok Fórumán, a bükkfürdői Hepatológia 2004 Konferencia keretében a Danubius Thermal & Sport Hotelben, 2004. február 14-én

Díjak: I. helyezés bruttó 300 000 Ft

II. helyezés bruttó 200 000 Ft

III. helyezés bruttó 100 000 Ft

Beadás határideje: 2004. január 16., péntek

Eredményhirdetés: 2004. február 14-én a Fialat Hepatológusok Fórumán a bükkfürdői Danubius Thermal & Sport Hotelben

A bükkfürdői Hepatológia 2004 Konferencia legértékesebb szakmai előadása a C-vírushepatitis korszerű terápiajáról
Díj: meghívás az EASL 2004. évi kongresszusára (április 14–19., Berlin)

Beadás határideje: 2004. január 16., péntek

Eredményhirdetés: 2004. február 14-én a Fialat Hepatológusok Fórumán a bükkfürdői Danubius Thermal & Sport Hotelben

A pályázatokat – a teljes közleményt ill. előadás esetén annak írásos összefoglalóját – kérjük eljuttatni Prof. Dr. Fehér János részére

postán: Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belklinika, 1088 Budapest, Szentkirályi utca 46.

faxon: (06-1) 317-4548

e-mailen: feher@bel2.sote.hu

A pályamunkákat minden kategóriában szakmai zsűri értékeli.

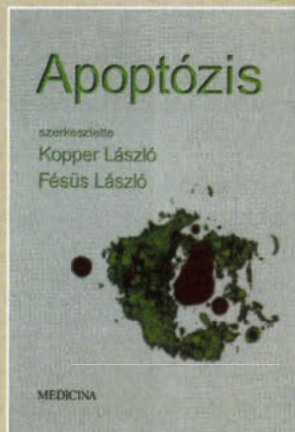
További információ: Dr. Lugosi Éva medical manager, Roche (Magyarország) Kft.

tel: (06-1) 424-8400, ill. (06-30) 231-4855

e-mail: eva.lugosi@roche.com

MEDICINA KÖNYVKIADÓ

ajánlata



Apoptózis

Szerkesztette: Kopper László, Fésüs László

Az utóbbi évek biomedicinális kutatásainak egyik "sztárja" a programozott sejthalál: az apoptózis. Kiderült, hogy a sejttrendszer, a szövetek és az egész szervezet szerkezeti és funkcionális egyensúlyában a sejtek szabályozott keletkezése és differenciált működése mellett alapvető szerepet játszik az ugyan-csak szabályozott sejthalál. A szabályozás, a program jelátviteli utakon, végrehajtó eseménysorozatokon keresztül valósul meg, a halálreceptoroktól és ligandjaiktól a kaspázkaskádig és tovább. Az apoptózis nem csak a normális egyedfejlődés egyik feltétele, és szabályozott körülmények között a feleslegessé vált sejtek eltávolításának legfontosabb útja, de hibája számos betegség kialakulásában és lefolyásában kulcsszerepet játszik vagy azért, mert elégtelenül, vagy mert fokozottan, de mindenképpen szabálytalanul működik (pl. daganatos betegségek, autoimmun betegségek, neurodegeneratív és kardiovaszkuláris megbetegedések, fertőzések stb.). Érthető, hogy az utóbbiak miatt az apoptózis egyes lépései ma már terápiás célpontnak számítanak. A kutatás

ezen a területen is rohamléptekkel halad, így a könyv szerzői is csak arra vállalkozhatnak, hogy a legújabb adatok tükrében bemutassák az apoptózissal kapcsolatos legfontosabb jelenségeket: a sejthalál normális programját, annak egyes betegségekben bekövetkező hibáit és ismeretük felhasználhatóságát a terápia tervezésében. Eközben képet alkothat az olvasó arról, hogy milyen csodálatos logika vezérli a sejtek működését, hogyan függ össze a sejtek szaporodása és pusztulása, és miként lehet a sejt halála az élet záloga.

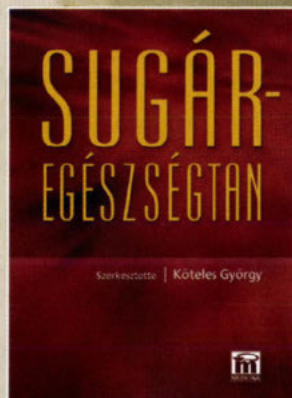
Formátum: 168 × 238 mm Terjedelem: 474 oldal Bolti ár: 4780 Ft

Sugáregészségtan

Szerkesztette: Koteles 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

Két sikeres terhesség totalis thyreoidectomia és parathyreoidectomia után

Kovács Eszter Márta dr.¹, Rigó János jr. dr.¹ és Tóth Miklós dr.²

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest (igazgató: Papp Zoltán dr.)¹

II. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Tulassay Zsolt dr.)²

A beteg 23 éves korában papillaris pajzsmirigy-carcinoma miatt totalis thyreoidectomia történt. A közvetlen posztoperatív időszakban kezdődően definitív hypoparathyreosis is kialakult. A posztoperatív telecobalt sugárkezelést és a substitúciós hormonterápiát követően (200–400 µg/nap levothyroxin és 0,5–1,5 µg/nap calcitriol) a beteg két sikeres terhességet hordott ki. A terhesség során az addig alkalmazott levothyroxin és D-vitamin-analóg dózisának emelése volt szükség, majd a szülés után, a szoptatás alatt vissza lehetett térni az alap szubsztitúciós dózisokhoz. A két érett újszülött adaptációja zavartalan volt, az újszülöttkori pajzsmirigyhormon- és kalciumháztartás paramétereinek vizsgálata normális eredményt adott. A szerzők a kezelés sikerét a hormon- és ionszintek rendszeres ellenőrzésére alapozott gyakori gyógyszeradag-módosításoknak tulajdonítják.

Kulcsszavak: hypothyreosis, hypoparathyreosis, terhesség, hormonpótlás

Two successful pregnancies after total thyroidectomy and parathyroidectomy. A 23-year-old woman presented with a thyroid mass and total thyroidectomy was performed. Histological examination revealed papillary thyroid carcinoma. In the postoperative period severe hypocalcaemia due to permanent hypoparathyroidism developed. After postoperative telecobalt irradiation and substitutional hormone therapy (200-400 µg/day levothyroxin and 0.5-1.5 µg/day calcitriol) the patient had two successful pregnancies. The adaptation of the two mature newborns was without any complication. During pregnancy, the patient was treated with increased doses of levothyroxine and calcitriol. During lactation, the hormone substitution doses were decreased to those used in non pregnant stage. The authors conclude that the successful pregnancies were largely attributable to adequate dose-adjustments of levothyroxine and calcitriol based on frequent measurements of thyroid hormones and serum calcium.

Key words: hypothyreosis, hypoparathyreosis, pregnancy, hormone substitution

A kezeletlen vagy nem megfelelően kezelt hypothyreosis fertilis korú nőkben gyakran oligo-amenorrhoeával és primer sterilitással jár, terhesség esetén pedig vetélést, koraszülést, fejlődési rendellenességeket okozhat. A hypoparathyreosis terhesség alatt aluszékonysággal, szorongásos állapottal, gyakori gombás hüvelyfertőzéssel, hyperemesis gravidarummal, spontán vetéléssel, koraszüléssel és magzati anomáliákkal járhat, valamint a foetusban osteitis fibrosa cysticát okozhat (1, 2, 3, 4).

A terhesség alatti hypothyreosis egyik lehetséges oka a malignus pajzsmirigydaganat miatt végzett thyreoidectomia. A papillaris pajzsmirigy-carcinoma incidenciája lassú emelkedést mutat, 100 000 lakosonként 1–4 új primer daganatot diagnosztizálnak. Hazánkban 1993-ban a papillaris carcinoma incidenciája 1,05/100 000 lakos volt, ami a nemzetközi átlaghoz viszonyítva alacsonynak számító előfordulási arány (6). A betegek életkor szerinti megoszlásában a gyakorisági csúcs eltolódott a fiatalabb kor felé. A fertilis korcsoportban komplex kezelésen átesett betegek közül egyre többen vállalnak terhességet, mivel megfelelő hormonpótló kezelés esetén a terhesség sikeres kiviselésére van remény (7).

A papillaris pajzsmirigy-carcinoma miatt végzett totalis thyreoidectomia és parathyreoidectomia valamint sugárterápia utáni terhesség kimeneteléről kevés adat áll rendelkezésünkre, ezért tartjuk esetünket közlésre érdemesnek.

Esetismertetés

Betegünk anamnézisében gyermekkorban történt appendectomián kívül komolyabb betegség nem szerepel. 1989-től észlelte pajzsmirigyének megnagyobbodását, ami miatt 1994-ben, 23 éves korában kezdődött kivizsgálása. A pajzsmirigy jobb lebenyében nyaki ultrahangvizsgálat során 2 × 1 cm-es göböt találtak, az aspirációs citológiai vizsgálat papillaris pajzsmirigy-rák gyanúját vetette fel. 1994 októberében totalis thyreoidectomia történt. A szövettani vizsgálat megerősítette a papillaris pajzsmirigy-rák diagnózisát. A thyreoidectomiát követő egy évben napi 200 µg, azt követően napi 150 µg dózisu levothyroxin kezelésben részesült a beteg. Tekintettel arra, hogy a daganat átmérője 1,5 cm-nél nagyobb volt, a beteg az akkori hazai terápia elveknek megfelelően a pajzsmirigy-ágyra leadott posztoperatív telecobalt irradációban részesült, melynek dózisa a feltételezett mikroszkópos residuum miatt 50 Gy volt. A közvetlen posztoperatív időszaktól kezdve súlyos hypocalcaemiás tünetek jelentkeztek, ami miatt 0,25–1,25 mg/nap dihydrotachysterol, és napi 1000 mg kalcium szupplementációban részesült. 1995 októberében kontroll nyaki ultrahangvizsgálat történt, mely kóros eltérést nem igazolt. A pajzsmirigy-rák prognózisbecslésére használt Mayo Clinic Score rendszere alapján (MACIS) az anya 3,7 értéket kapott, melynek értelmében a 25 éves túlélés 100%-osnak prognosztizálható. A műtét után 3 évvel végzett teljes test ¹³¹I-szcintigráfia működő pajzsmirigyszövetre utaló aktivitáshalmozódást nem mutatott ki. A beteg endokrinológiai ellenőrzése 1996-tól a Semmelweis Egye-

1. táblázat: Az első terhességet megelőzően és a terhesség során, valamint a szoptatás alatt mért hormon- és ionszintek (minimum maximum érték)

	Terhesség előtt és alatt (1996–1998)	Szoptatás alatt	Normális érték
TSH (mIU/l)	0,07–3,5	0,01–0,08	0,3–3,6
fT4 (ng/dl)	1,0–1,61	1,4–1,88	1,0–1,8
Parathormon (pg/ml)	< 4,0	1,19–5,8	10–65
SeCa (mmol/l)	2,04–2,5	2,3–2,44	2,15–2,55
SeP (mmol/l)	1,2–1,6	1,4–1,9	0,81–1,62
Vizelet Ca/kreatinin (mmol/mmol kreat)	0,19–0,55	0,45–0,63	0,01–0,75
Vizelet-P (mmol/l)	7,2–12,4	n.a.	28–47

(n.a.= nincs adat)

tem, ÁOK II. Belgyógyászati Klinikán történt. Az 1996–1998 évek között mért hormon-, és ionszintek az 1. táblázatban láthatók.

A beteg szülészeti és nőgyógyászati anamnézise negatív volt, 2,5 évvel a thyreoidectomia és parathyreoidectomia után, 1997 áprilisában teherbe esett. A terhesség alatt enyhe hypothyreoticus és hypoparathyreoticus panaszai olykor előfordultak, melyek enyhe izomgörcsökben, fáradékonyságban nyilvánultak meg, és a szérumkalcium-, -foszfor-, valamint az időszakos vizeletkalciumszintek folyamatos monitorizálása mellett a gyógyszerdózisok változtatása (200–400 µg/nap levothyroxin, 0,75–1,25 mg/nap dihydrotachysterol, majd a dihydrotachysterol oldat helyett 0,5–1,0 µg/nap calcitriol és 1000 mg/nap kalcium) eredményeként a beteg pajzsmirigyhormon-státusa és kalciumháztartása egyensúlyban volt, és panaszai is mérséklődtek. Zavartalan lefolyású terhesség során a beteg vérnyomása és cukoranyagcsereje is egyensúlyban volt. A szülés körüli, illetve a gyermekágyas időszakban potenciálisan fenyegető hypercalcaemiás szövődmény könnyebb kezelhetősége miatt a terhesség 20. hetében dihydrotachysterolról fokozatosan 0,5 µg/nap calcitriolra térünk át. Az ultrahangvizsgálat eutroph magzati fejlődést írt le. A 40. terhességi héten spontán fájástevékenység kezdődött, mely során I. típusú fájásgyengeség alakult ki. Tekintettel a renyhe fájástevékenységre és a terhelő anamnézisre, császármetszést végeztünk, melynek során 3740 g súlyú fiúmagzatot segítettünk a világra, 9/10-es Apgar-értékkel. A műtét utáni napon a normális anyai szérumkalcium- és -foszforértékek birtokában a calcitriol és a per os alkalmazott kalcium dózisát nem változtattuk, a levothyroxin adagját pedig 250 µg-ra csökkentettük. A posztoperatív szakban anyai szérumkalcium 2,17–2,4 mmol/l, a szérumfoszfor 1,46–1,8 mmol/l között, a vizeletkalcium 0,89–1,27 mmol/l, a vizeletkreatinin pedig 2,3–3,4 mmol/l értékek között volt. Az első életnapokon az újszülött szérumkalcium-, -foszfor-, alkalikus foszfát és parathormonszintjei normális értéket mutattak. A továbbiakban a beteg a posztoperatív szakot jól töltötte, és panaszmentesen, egyensúlyban lévő kalciumháztartással, lactaló emlőkkel hagyta el klinikánkat a gyermekágy 8. napján. Az újszülött korai cardiorespiratoricus adaptációja zavartalan volt, seCa: 2,23 mmol/l és seP: 1,46 mmol/l koncentrációk, valamint 5,8 pg/ml parathormonszint mellett, jól etethető állapotban hagyta el intézményünket. A szülés után egy hónappal az újszülött szérumkalciumszintje 2,44 mmol/l, foszforszintje 1,90 mmol/l, vizeletkalciumszintje pedig 3,33 mmol/l volt.

A szoptatás alatt és azt követően az anya hormon- és ionszintjeit napi 250 g levothyroxin- és felváltva szedett napi 0,5 g, ill. 1,0 g calcitriol- és 1000 mg kalciumszubsztitúció fenntartása mellett az 1. táblázat mutatja be. A beteg osteodensitometriás értékei is a normális tartományon be-

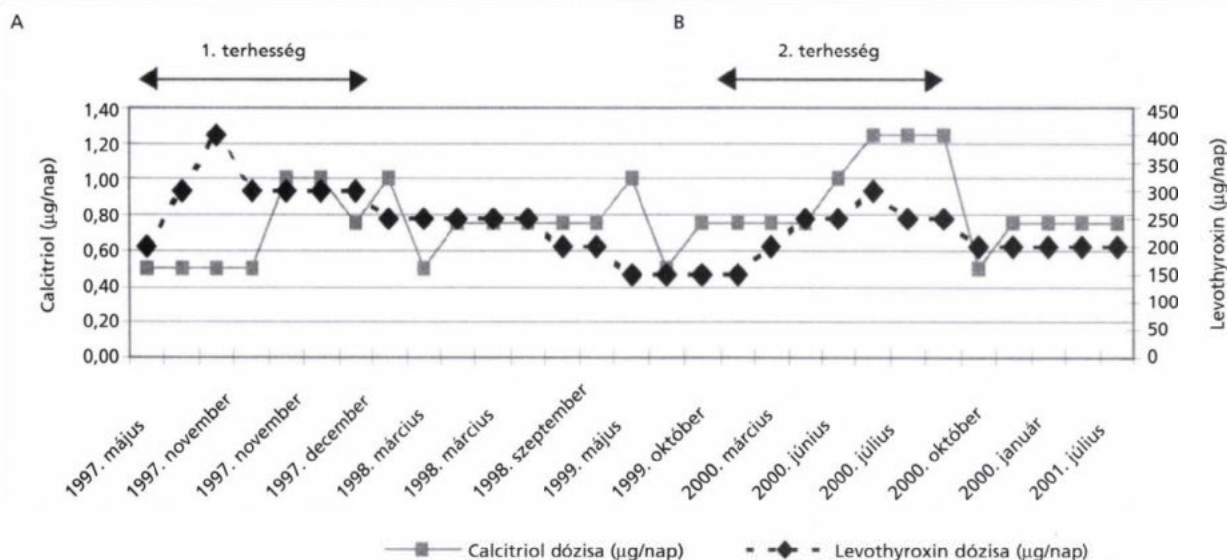
lül voltak. A szülést követően két évvel készült pajzsmirigy ultrahangvizsgálat reziduális pajzsmirigyszövetet vagy kóros képletet nem írt le.

A szülést követően két év múlva ismét terhességet fogant. A második terhesség alatt is a kalcium- és foszforanyagcsere gondosan ellenőriztük. A gravida hormonháztartása és ionkoncentrációi 250 µg/nap levothyroxin, 0,25 µg/nap calcitriol, valamint 1000 mg/nap kalciumpótlással egyensúlyban voltak. Terhességének 37. hetében elektív császármetszés során 3700 g-os fiú gyermeket segítettünk a világra 9/10-es Apgar-értékkel. A laparotomia során a fascia megnyitását követően a jobb oldali egyenes hasizmot infiltráló, férfi ököl nagyságú, kemény tapintatú tumort észleltünk, amit a terhesgondozás során végzett ultrahangvizsgálat közel 60 mm átmérőjű, homogén szerkezetű myomagbóknak írt le. A tumor a jobb oldali egyenes hasizom reszectiójával eltávolításra került. A szövettani vizsgálat a fibromatosos csoportjába sorolható desmoid, ill. agresszív, vagy musculoaponeuroticus fibromatososnak véleményezte. A korai gyermekágyas időszakban a beteg szérumkalciumszintje 1,96–2,35 mmol/l, foszfátszintje 1,54–1,63 mmol/l között mozgott. Az újszülött adaptációja az első életnapokon zavartalanul telt, laboratóriumi értékei a normális tartományban, kalciumháztartása egyensúlyban volt (szérumkalcium: 2,44 mmol/l, szérumfoszfor: 1,11 mmol/l, szérumalbumin: 35 g/l, parathormon: 5,9 pg/ml) és az édesanyjával együtt a hetedik életnapon hagyta el klinikánkat.

Megbeszélés

A papillaris pajzsmirigy-carcinoma hosszú távú megítélésében kedvező prognosztikai faktornak számít a fiatal életkor és a sebészi kezelés teljessége. A posztoperatív kezelés elengedhetetlen része a megfelelő TSH-szuppresszió, melynek ajánlott szérumértéke 0,05–0,1 mIU/l, harmadik generációs assay-vel történő meghatározással. A műtét utáni ötödik évtől, az alacsony kockázatú betegeknél a TSH 0,1–0,3 mIU/l közötti, szubnormális tartományban való tartását ajánlja az irodalom (6). Esetünkben is az irodalom ajánlásának megfelelően jártunk el.

A terhesség alatt megfelelő hormonpótlásra, valamint az anya és a magzat állapotának szoros klinikai és laboratóriumi követésére van szükség, hiszen az elmulasztott adekvát kezelésnek a hypothyreosison és hypoparathyreosison kívül egyéb súlyos anyai szövődményei is lehetnek, mint az anaemia, a praecclampsia, az abruptio placentae, a postpartum hae-



1. ábra: Az 1997–2001 között alkalmazott calcitriol- és levothyroxindózisok

morrhagia, magzati oldalról pedig az alacsony születési súly, és a magas perinatalis mortalitas (8). A szubsztitúciós kezelés magzati szövődmenyt nem okoz, miután a pajzsmirigyhormonok minimális mértékben jutnak át a placentán, a TSH, T3 egyáltalán nem, a T4 pedig csak kis mennyiségben hatol át a lepenyen (9).

Fontos azonban, hogy a nem terhes nőkben elegendő levothyroxin dózis terhesekben nem elégséges (10). Terhességben emelt adag alkalmazására van általában szükség, majd a szülés után tanácsos visszatérni a nem terhes állapotban alkalmazott dózishoz és adagoláshoz (8, 10, 11, 12) (1. ábra A és B). Esetünkben a terhesség előtti 150 µg/nap levothyroxin dózist a terhességek alatt 200–400 µg/nap dózissig emeltük, a calcitriolét pedig 0,5 µg/nap kezdő adag helyett 0,5–1,5 µg/nap között változtattuk.

A betegek osteodensitometriás nyomon követése is fontos, hiszen a TSH szuppresszió fenntartásához alkalmazott nagyobb adag levothyroxin a csontlebonthatás irányában hat, és elősegítheti az osteoporosis kialakulását (8). Betegünknel végzett osteodensitometriás vizsgálat nem utalt fokozott csontleépülésre.

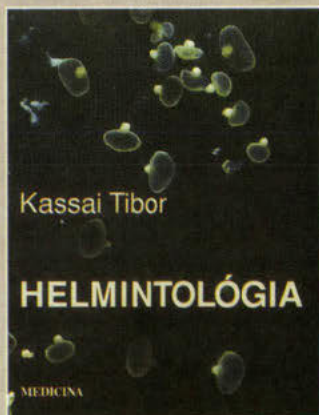
Szoptatás alatt az anyai kalciumanyagcsere felborulásának fokozott veszélye áll fenn, ezért a szérumkalciumszint szoros monitorozása ajánlott (13). Euthyreoticus anyák érett újszülöttjeiben a megszületés után a stressz és hideg hatásra átmeneti, fiziológias hypothyreosis alakulhat ki, majd kb. egy hét múlva a pajzsmirigyműködés normalizálódik. Hypothyreoticus anyák újszülöttjeiben a hypothyreosis elhúzódó lehet (5, 14). Nem megfelelően szubsztituált hypoparathyreoticus anyák újszülöttjei szekunder hyperparathyreosis klinikai és laboratóriumi jeleit hordozhatják. Az újszülöttekben a hormonszintek, illetve a szérumkalcium- és -foszforértékek normálisak voltak, és csontosodásukban sem volt zavar, az első életnapon vett mintákból történt parathormonmeghatározás eredménye alapján szekunder hyperparathyreosis kizárható volt.

Esetismertetésünk azt igazolja, hogy totalis thyreoidectomia és parathyreoidectomia után a kalcium-anyagcsere szoros ellenőrzése és a hormonpótló kezelés szükség szerinti változtatása mellett a terhesség sikeresen viselhető ki, az anyai hypothyreosis és hypoparathyreosis okozta magzati, illetve újszülöttkori károsodások elkerülhetőek.

IRODALOM: 1. ACOG Practice Bulletin, Thyroid Disease in Pregnancy, Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists, 2002, 37, 387-396. – 2. Caplan, R. H., Wickus, G. G.: Reduced calcitriol requirements for treating hypoparathyroidism during lactation. A case report. J. Reprod. Med., 1993, 38, 914-918. – 3. Ésik O., Balázs Cs., Boér A. és mtsai: A papilláris pajzsmirigy-carcinoma korszerű kivizsgálása, prognózisbecslése és kezelése: az orvostudományi egyetemek és az Országos Onkológiai Intézet ajánlása. Orv. Hetil., 2000, 141, 5-16. – 4. Furui, T., Imai, A., Tamaya, T.: Successful outcome of pregnancy complicated with thyroidectomy-induced hypoparathyroidism and sudden dyspnea. Gynecol. Obstet. Invest., 1993, 35, 57-59. – 5. Kollai Z., Káldi N., Sándor T.: Az újszülött tetániájából felismert tünetmentes anyai parathyreoid adenoma. Orv. Hetil., 1981, 122, 898-200. – 6. Kovács A. G., Károlyi Z.: Thyreoida aplasia és terhesség. Magy. Nőorv. L., 1992, 55, 121-123. – 7. Lampé L.: Szülészet-Nőgyógyászat. 2. Kötet. Medicina Kiadó, Budapest, 1981. – 8. Leung, A., Millar, L., Koonings, P. és mtsai: Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. Obstet. Gynecol., 1993, 81, 349-353. – 9. Mather, K. J., Chik, C. L., Corenblum, B.: Maintenance of serum calcium by parathyroid hormone-related peptide during lactation in a hypoparathyroid patient. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1999, 84, 424-427. – 10. McDougal, I. R., MacLain, N.: Hypothyroid women need more thyroxine when pregnant. J. Fam. Pract., 1995, 41, 238-240. – 11. Montoro, M.: Management of hypothyroidism during pregnancy. Clin. Obstet. Gynecol., 1997, 40, 65-80. – 12. Papp Z.: A Szülészet-nőgyógyászat tankönyve. Semmelweis Kiadó, Budapest, 1999, 278-279. old.– 13. Rotondi, M., Caccavale, C., Di Serio, C. és mtsai: Successful outcome of pregnancy in a thyroidectomized-parathyroidectomized young woman affected by severe hypothyroidism. Thyroid., 1999, 9, 1037-1040. – 14. Tamaki, H., Amino, N., Takeoka, K. és mtsai: Thyroxine requirement during pregnancy for replacement therapy of hypothyroidism. Obstet. Gynecol., 1990, 76, 230-233.

(Kovács Eszter Márta dr. Budapest, Baross u. 27. 1008 e-mail: oveszter@hotmail.com)

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



Kassai Tibor

Helmintológia

Az állatok és az ember féregélszködők okozta bántalmái

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

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

Kathryn M. Lewis

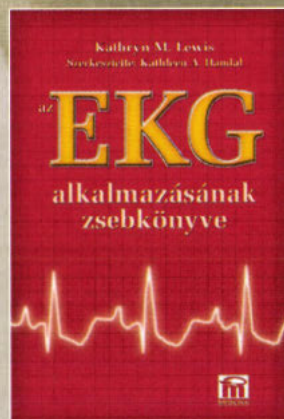
Az EKG alkalmazásának zsebkönyve

Szerkesztette: Kathleen Handel

Fordította: Jancsó Ágnes

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

Formátum: 119 × 178 mm Terjedelem: 304 oldal Bolti ár: 3100 Ft



MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

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

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

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

Az autoimmun hepatitis kezelése

Múzes Györgyi dr.

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

Az idiopathiás autoimmun hepatitis – a chronicus hepatitis syndroma részeként – ismeretlen etiológiájú, progresszív jellegű idült májgyulladás forma, ahol kiváltó okként egyidejűleg fennálló hepatotrop vírusfertőzés, toxikus-/gyógyszer-indukálta, valamint (veleszületett) metabolikus eredet kizárható. A női nem dominanciája mellett jellemző a hypergammaglobulinaemia, a szérumban magas titerben kimutatható autoantitestek, a társulási hajlam egyéb extrahepatikus autoimmun kórképekkel, és általában az immun-suppresszív kezelés kedvező hatása. Egyéb májbetegségekkel összehasonlítva viszonylag ritka megbetegedés, így Európában és Észak-Amerikában – a fehér népesség körében – prevalenciáját 5–20/100 000-re, incidenciáját pedig 0,5/100 000 körülire becsülik. (Afrikában és Ázsiában szinte alig fordul elő.)

Patogenezis

Az autoimmun hepatitis multifaktoriális megbetegedés, ahol a komplex immunregulációs zavar (végső soron az immuntolerancia részleges kisiklása) hátterében lényeges a genetikai predispozíció, illetőleg sajátos környezeti faktorok provokáló, trigger szerepe. Az *MHC gének* esetében megnyilvánuló nagymértékű allotípus-variancia jelentős eltéréseket eredményezhet az antigénprezentáció folyamatában. Autoimmun hepatitisre általában jellegzetes a HLA A1-B8-DR3 / (DR4) haplotípussal való szoros asszociáció. A európai és amerikai fehérek között főleg a HLA DRB1*0301 és a HLA DRB1*0401 tekinthető fogékonysági allélnak, jelentős kockázati tényezőnek. Nem elhanyagolható bizonyos MHC III. allélok (így a C4A Q0) gyakoribb előfordulása, a TNFA*2 és

VDR gének polimorfizmusa, vagy a szinergizmus a CTLA-4 génnel sem. Tehát mindenképpen poligénes természetű betegségről van szó. Az autotolerancia potenciális áttörésében felvethető a környezeti triggererek (elsősorban bizonyos vírusok) által előidézett, a molekuláris mimikri elvén alapuló keresztreakáló antigének jelentősége.

A betegség patogenezisében a *celluláris immunmechanizmusoké* a vezető szerep, ennek ellenére a májszövetet infiltráló T-lymphocyták antigénspecifitása csak kevésbé ismert. Bár kézenfekvőnek tűnik, hogy a keringő autoantitestek által felismert szöveti struktúrák elméletileg a CD4+ T-sejtek targetjeiként szerepelhetnek, mindeddig csak az aszialoglikoprotein-receptor (ASGPr), a CYP2D6 (LKM-1), és az UDP-glükuroniltranszferáz (LKM-3) autoantigének esetében igazoltak T-sejt-reaktivitást és klonális expansziót. A T-sejtek helper/suppresszor funkciója – többek között – a szekretált citokinek változatos mintázata révén valósul meg.

Autoimmun hepatitisben főleg az IFN- γ és a TNF- α szerepe emelhető ki. A sejtes interakciók mediálásában pedig a legújabb kutatások a chemokin IP-10 patogenitására hívják fel a figyelmet. A hepatocytá-destrukció folyamatában lényeges elem a nem antigénspecifikus sejtek közreműködésével megvalósuló ADCC, de a CD8+ T-sejtek direkt citotoxicitása sem zárható ki. Emellett a citotoxikus T-sejtek a target hepatocytá apoptosist a Fas ligand-Fas interakció révén is előidézhetik.

Autoimmun hepatitises beteg szérumban számtalan *autoantitest* igazolható. A betegség altípusokba sorolása is a jellemző „marker” antitest kimutatásán alapul. Általánosságban az ún. 1-es típusra az ANA és az SMA (anti-aktin), a 2-esre az anti-LKM-1 (targetje a CYP2D6, ez a típus fordulhat elő I. autoimmun polyglandularis syndromában), míg a 3-asra az anti-SLA/LP (célantigén a szerin-hidroximetiltranszferáz tRNP ser/sec) a jellegzetes. Emellett az 1-es formában esetleg anti-ASGPr, valamint ANCA, a 2-esben – kb. 10%-ban – anti-LKM-3 (targetje az UGT1A1), anti-LC-1 (célstruktúra a formiminotranszferáz ciklodeamináz), és olykor anti-LM (targetje a CYP1A2) is jelen lehet. A sokféle antitest a kóros Th-reguláció, a következményes poliklonális B-lymphocytá-stimuláció következménye. Bár a teljes antitest-repertoár általában apatogén és nem specifikus, egyes ellenanyagok mégis kivételt képeznek. Így az anti-ASGPr és az anti-LC-1 viszonylag jól korrelál a gyulladás fokával és a kezelésre adott válasszal. Napjaink szerodiagnosz-

Rövidítések: MHC = fő hisztokompatibilitási gén; HLA = humán leukocytá antigén; TNFA = tumornecrosis factor alfa; VDR = D-vitamin-receptor; CTLA = tumornecrosis factor és citotoxikus T-lymphocytá antigén; CD = differenciálódási antigének rendszere; ASGPr = aszialoglikoprotein-receptor; CYP = cytochrom P; LKM = máj-vese mikroszóma; IFN = interferon; IP = interferon-gamma-indukálta protein; ADCC = antitest-dependens celluláris citotoxicitás; ANA = antinukleáris antitest; SMA = simaizomellenes antitest; SLA/LP = szolubilis májantigén/máj-pancreas; ANCA = antineutrophil citoplazmatikus antitest; UGT = uridindifoszfát glükuroniltranszferáz; LC = májcitoszol; LM = májmembrán; Th = helper T-sejt; Ig = immunglobulin; NK = természetes ölkősejt; K = ölkősejt; NF-AT = aktivált T-sejt nukleáris transzkripció faktor; IL = interleukin

tikájában pedig az anti-SLA/LP kimutatása a legnagyobb jelentőségű, hiszen ez az autoantitest specifikus, és prognosztikai faktorként is értékelhető.

Terápia

Kezelés nélkül az autoimmun hepatitis fatális betegség, súlyos formában a 6 hónapos mortalitási ráta közel 40%-os. A terápia *immunszuppressziót* jelent, és még mindig a *kortikoszteroidoké* a vezető szerep. Hatásuk összetett, egyrészt széles körben gátolják az immunfunkciókat (például a citokin- és Ig-termelést, az adhéziós molekulák expresszióját, a fibrogenézist, stb.), másrészt gyulladásgátlók (a foszfolipáz A2 blokkolása révén). Az egyes készítmények adagolásánál mindig figyelembe kell venni az ekvivalens dózisokat (így 5 mg prednisolon 4 mg methylprednisolonnak /Medrol, Metypred/ felel meg). A *Prednisolon* kezdő dózisa általában 40–60 mg/die (kb. 0,5 mg/kgts) per os (lehetőleg reggel, egyszeri adagban), melyet 4–6 hét után lehet elkezdni óvatosan csökkenteni, kéthetente 5–10 mg-mal, kb. 20 mg-os napi adagig. A szteroidok legfőbb mellékhatásait a cushingizálódás, az osteoporosis és a cataracta kialakulásának veszélye, valamint az ulcerogén hatás jelentik. A methylprednisolon-származékok általában jobban tolerálhatók.

A kezelést 2–3 hét után a *citostatikum azathioprin* (*Imuran*) érdemes kiegészíteni, kb. 1 mg/kgts dózisban (így naponta átlag 50–100 mg-ot alkalmazunk). Az azathioprin hatását a purinszintézis gátlásával fejt ki, egyebek között az NK- és K-sejtek működését is szupprimálja. Legfontosabb mellékhatása a csontvelő-depresszió. A kezelt betegek közel 90%-a komplett remisszióba kerülhet átlag 1–6 hónapon belül, de a kezelést legalább 18–24 hónapig tanácsos folytatni. A remisszió elérését követően a szteroid dózisa tovább csökkenthető a napi kb. 8–10 mg-os fenntartó adagig. Alternatív lehetőséget jelenthet, ha a szteroidot – fokozatosan leépítve – teljesen elhagyjuk, és ezzel párhuzamosan az azathioprin dózisát 2 mg/kgts-ra növeljük. (Meg kell azonban jegyezni, hogy az azathioprin önmagában nem alkalmas a remisszió indukciójára.) Kombinált immunszuppressziót követően responder betegekben az öt-, tíz-, ill. húszéves túlélés akár 98-, 91-, illetve 80%-os is lehet. Ilyen esetekben akár a kezelés teljes felfüggesztését is meg lehet kísérelni (kb. 25%-ban). Nem szabad azonban megfelekedezni a relapsus veszélyéről, mely az immunszuppresszió elhagyását követően kb. 75%-ban fordul elő. Ismételt relapsusok esetén mindenképpen hosszú távú szteroid + azathioprin kezelés javallt. Ha viszont a beteget egyáltalán nem sikerül remisszióba hozni, az ötéves túlélés 50% alatti.

Az egyéb *citostatikumok* közül a folsav-antagonista *amethopterinnel* (*Methotrexat*) is történtek próbálkozások, hetente egyszer, per os alkalmazott 7,5–15 mg-os dózisban, elsősorban a szokványos kezelésre refrakter esetekben, de az eddigi eredmények nem elég meggyőzőek. Bár a szer általában a dihidrofolát-reduktáz gátlásával hat, kisebb adagokban lokálisan – a gyulladás helyén – megnöveli az immunszup-

presszív adozin koncentrációját. Főbb mellékhatásai a hányinger és a szédülés, míg limitált dózisa a vérképzést alig károsítja.

A (transzplantációs) immunológiai ismeretek fejlődése – elsősorban az intracelluláris jelátviteli mechanizmusok területén – az elmúlt években új immunszuppresszív vegyületek kifejlesztéséhez vezetett. Ezek közül néhányal – empirikus alapon – az autoimmun hepatitis kezelésében is történnek – mindedig limitált – próbálkozások. A *cyclosporin A* (*Sandimmun*) komplex hatásának alapja – a ciklofilinhez kötődve – a kalcineurin, és ezen keresztül az NF-AT gátlása: ezáltal számos citokin (például az IL-2) termelését, és a CD4+ T-sejtek aktivációját is blokkolja. Átlagos napi dózisa – a betegség súlyosságától függően – 2,5–4 mg/kgts szájon át, két részletben. Főként akkor jön szóba alkalmazása, ha cytopenia miatt az azathioprin nem alkalmazható, a szteroid pedig önmagában nem elegendő, vagy az addigi kezelésre a beteg refrakter. Napjainkban már olyan irodalmi ajánlások is ismertek, ahol a szert első vonalbeli alternatív kezelésként említik. A kezelés tartamát illetően azonban még nincs egyértelmű állásfoglalás. Lényegesebb mellékhatásai: a vesefunkciók károsodása, hypertonia, neurotoxicitás, hypetrichosis, gingiva-hypertrophia.

A *mycophenolate mofetil* (*Cellcept*) igen erősen lymphocita-szelektív purinszintézis-gátló (az inozinmonofoszfát-dehidrogenáz blokkolásával), és viszonylag kevésbé csontvelőtoxicus. Kombinációs sémákban elsősorban az azathioprin helyettesítésére szolgálhat (olyan betegekben, akik az Imurant nem tolerálják, vagy az elért terápiás válasz nem kielégítő). Napi átlagos adagja 2 × 500 mg, per os. Mellékhatásprofiljából a hasmenés és a leukopenia emelhető ki.

A makrolid antibiotikum *tacrolimus* (*Prograf*) immunszuppresszív hatása lényegében a cyclosporinéhoz hasonló, de annál sokkal hatékonyabb. (Az FK-506 kötőfehérjéhez kapcsolódva szintén a kalcineurin működését gátolja.) Átlagos napi dózisa kb. 0,1 mg/kgts per os adagolva, két részletben. Mellékhatásprofilja kedvezőbbnek tűnik, bár szintén nephro- és neurotoxicus. Általánosságban elmondható, hogy az előzőekben ismertetett, radikális immunszuppresszív vegyületek a lymphomák és egyéb malignus daganatok kialakulásának kockázatát is megnövelhetik.

Autoimmun hepatitisben *májtranszplantációra* az elégtelen terápiás válasz, a kifejezett betegségprogresszió, és a kialakult cirrhosis dekompenzációjának kezdeti stádiumában érdemes gondolni. Az átültetést követően az ötéves túlélés akár 80–90%-os, a tízéves pedig 75%-os is lehet. Sajnálatos módon a hepatitis recidívája – bár ritkán, de – a transzplantált májban is kialakulhat.

A jövőt illetően az autoimmun hepatitis kezelésében további nagyhatású gyógyszerek, így a *rapamycin* (*sirolimus*), az *everolimus*, vagy a *thalidomide* alkalmazása, az immunintervenció egyéb módozatai, mint például a nagy adagú intravénás *immunglobulin*, a *rekombináns IL-10* kezelés, vagy akár a *T-sejt-vakcináció*, az *oralis tolerancia indukció*, és végső soron a *génterápia* is lehetséges és ígéretes alternatívát jelenthetnek.

(Műzes Györgyi dr., Budapest, Szentkirályi u. 46. 1088)

A kóros emlő ábrázolása a művészetben

Az emberi testnek az arcon kívül nincs még egy olyan része, illetve szerve, amit többször ábrázoltak volna a szobrászatban és festészetben, mint az emlő. A kóros jelző vonatkozhat a méretre, alakra, számra, szimmetriára, a testtel kapcsolatos összképre és a nemre is. A kóros emlők eredete: 1. az embryogenezisig nyúlhat vissza, 2. vagy később, a pubertás korában keletkezett, 3. esetleg még később a felnőtt- vagy idős korban (betegség miatt) következett be. A művészetekben mindhárom csoportba tartozókat találhatunk.

1. Az emlő fejlődhet a normális helyen a 6–7. borda felett, vagy egész magasan, majdnem a hónalj magasságában (Hans Baldung Grien: „Ádám és Éva” Szépművészeti Múzeum, Budapest). A tejlecc egyes személyekben több gócban is megmaradhat az egy pár normális helyen lévön kívül. Ilyen Paolo Cagliari festménye a „Négyemlőjű lactáló” a 16. századból (Moser, Villa Barabaro) (1. ábra), vagy az ephesosi „Sok emlőjű” (multimastia) szobor (Nemzeti Múzeum, Nápoly) (4). A másik véglet az emlő hiánya, ami a festészetben beavatkozás utáni állapotként látható (Rubens: „Az amazonok csatája” Alte Pinakothek, München).

2. Az aszimmetria az egyik emlő fejlődésbeni elmaradásából, vagy a másik túlfejlődéséből keletkezik. Az ismeretlen bruggei festő modelljének emlői között lényeges nagyságbeli különbség volt, amelyen a művész nem kívánt szépíteni: „Lukrécia öngyilkossága” (Szépművészeti Múzeum, Budapest) (2. ábra). Más esetekben a művész nem kívánt az aszimmetrián javítani, inkább eltakarta az aránytalan kis emlőt. Az egyiptomi Phile-i templomi domborműn a nő



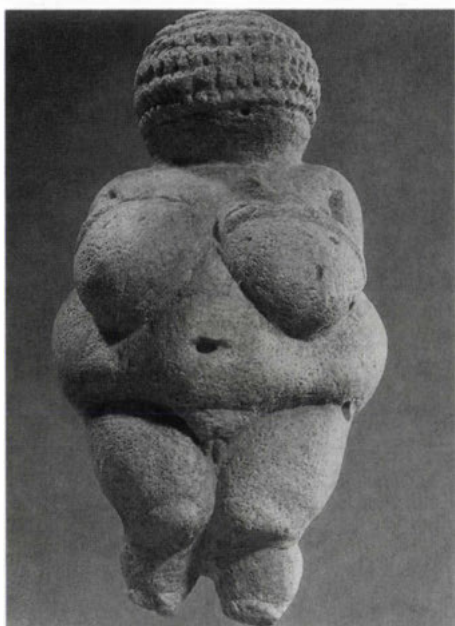
2. ábra: Lukrécia öngyilkossága. Ismeretlen bruggei festő, Szépművészeti Múzeum, Budapest



1. ábra: Négyemlőjű lactáló. Paolo Cagliari, Moser, Villa Barabaro

alak bal emlője nagy, a jobb pedig valószínűleg lényegesen kisebb volt, mert az eléje emelt kar képes volt eltakarni. Jan Gossaert „Danae” (Alte Pinakothek, München) festményén a modell bal emlője dús, a jobb emlőt eltakaró ruha pedig laposnak látszik.

3. Az emlő fejlődése és növekedése szabja meg az emlő nagyságát. A méreteket illetően a közízlés megítélése a különböző korokban eltérő volt, de az egyének ízlése is változatos volt. Az első barlangfalon látható rajzon, az írott történelem előtti korból, viszonylag kis emlőt láthatunk. A később készült ókori szobrokból tucatnyi ismeretes, amelyeknek a Vénusz nevet adták. Ezek feltehetően a művészek ízlését is tükrözik, mert nyilván a tetszésüknek megfelelő modelleket választottak. Valószínűleg az ízlést az akkori körülmények is befolyásolták. Abban az időben az emberek élete nagyon küzdelmes, életviszonyaik szűkösek, életszínvonaluk alacsony és élettartamuk rövid volt. A jól- vagy túltápláltság ritkaságszámba ment, és talán e miatt kívánatos volt az ilyen modell. Ezért az első szépségideálok, a megmaradt szobrok alapján ítélve, a dúskeblű nők lehettek. Termetes testű nők jól fejlett emlőit láthatjuk a 25 000 éves willendorfi (Kunsthistorisches Museum, Bécs (3. ábra) és a Krisztus előtt 20 ezer évvel készült savignanoi Vénuszon.



3. ábra: A 25 000 éves willendorfi Vénusz. Kunsthistorisches Museum, Bécs

A milói Vénusz (Louvre, Paris) vagy Nofretete, Akhenaten fáraó feleségének akt szobra (Berlini Egyiptomi és a British Museum, London) már viszonylag kis emléket láthatunk, amelyek megfelelnek Martialius Marcus Valerius (42–104) római költő meghatározásának, amely szerint a kívánt nagyság a „capiat nostra tegatque manus”, azaz amit egyik kezünk magába foglal.

Egyes művészek nyilván ízlésüknek megfelelő kicsi, már-már fejletlen emlőjű modelleket festettek [Lucas Cranah: Éva. Királyi Szépművészeti Múzeum, Antwerpen; Sebastiani de Piombo (Luciani): Szent Agátha mártíromsága. Pitti Képtár Firenze; Tintoretto, Jacopo Robusti: Vulcanus meglepi Marsot és Vénuszt. Alte Pinakothek, München; Piero de Cosima: Simonetta Vespucci képmása; Guido Reni: Cleopatra. Pitti Képtár, Firenze]. Előfordult, mikor a művésznek nem volt választása, a megrendelő kívánságát kellett teljesítenie, aminek szépítés nélkül eleget tett: Francois Clouet „Fürdőző hölgy szoptató szegény asszonnyal” (National Gallery, Washington), (4. ábra). A modell Diana de Poitiers, II. Henrik kedvese volt. A hypoplasiás emlő kontrasztja a háttérben lévő szoptató nő emlőinek lactaticós hypertrophiája.

A híres flamand festők, mint Rembrandt, Rubens, később a francia Renoir és Modigliani vagy a spanyol Goya a dúskeblű modelleket festették meg (Rembrandt: Danae. Ermitage, Szentpétervár; Rubens: (Mária Medici megérkezése Párizsba. Louvre, Párizs; Rubens: Leukipposz lányainak elrablása. Alte Pinakothek, München; Francisco Goya: A meztelen Maja. Prado Képtár, Madrid). Egyes művészek hitvese is ebbe a csoportba tartozott (ha számukra tetszetős nőt vettek feleségül): Rubens „Hölgy bundában” (Kunsthistorisches Museum, Bécs). A modell Helé-



4. ábra: Fürdőző hölgy szoptató szegény asszonnyal. Francois Clouet, National Gallery, Washington

ne Fourment, Rubens második felesége, akit az 53 éves Rubens 16 éves korában vett el. Renoir: Anyaság; magángyűjtemény, London. A modell Renoir felesége és kisfia, Pierre.

Megfigyelhető, hogy egyes festők a hónalj- és szeméremszőrzetet nem festették (Agnolo Bronzino: Vénusz, Ámor és a féltékenység. Szépművészeti Múzeum, Budapest), de előfordult Székely Bertalannál és Lotz Károlynál is. Ez lehetett szándékos mellőzés, de nem zárható ki, hogy egyes modellek esetleg testicularis feminisatióban szenvedő betegek voltak.

A testtel kapcsolatos összkép diszharmóniáját figyelhetjük meg Jose de Ribera 1631-ből származó a szoptató Maddalena Venturat ábrázoló festményén (Toledo Múzeum). A szoptató asszonynak dús szakáll volt. Minden valószínűség szerint az adrenogenitalis szindróma parciális enzimdefektusáról lehetett szó, ami nem zárja ki a peteéréseket és terhességet (2). Egyes feltételezés szerint hasonló beteg lehetett VIII. „János” pápa, sorsszám szerint a 20., aki a via sacra körmenet közben született és meghalt. Szobrát ezért a szíenai katedrálisban a sorból eltávolították, hivatali idejét csupán az üres helye jelzi (5).

Vérző emlőt ábrázol Georges Lacombe 1894-ben készült szobra (Musée d’Orsay, Paris), amit Julesz professzor le is fényképezett (5. ábra). A modell kézzel szorítja mindkét emlőjét, amelyből bőségesen ürül a vér. Az emlőbimbóból vér ürülhet ductalis papilloma vagy rák következtében. A vér ilyen mennyiségű ürülése nem valószínű ugyan, de a folyamat alapja valós lehetett, és a modell feltehetőleg beteg lehetett.

Őt olyan műalkotásról tudunk, amelyek modellje nagy valószínűséggel emlőrákos volt. A művészek olyan pontosan készítették a modelljeikről szobrot, illetve festményt, hogy betegségüket szinte bizonyossággal ma is kórismézni lehet.

Elsőnek Raffaello di Giovanni Santi-t (1483–1520) említjük. Kedveséről la Fornarina-ról ülő akt képet festett (Galleria Nazionale d’Arte Antica in Palazzo Barberini, Roma). La Fornarina valódi neve Margherita Luti, apja pék = fornaro volt, innen a beceneve. A bal mellső hónaljredő és a bimbóudvar között a bőrt jókora zölddiónyi, ovális képlet domborította



5. ábra: Isis. Georges Lacombe, Musée d'Orsay, Paris

elő. A duzzanat alatt az emlő bőre szélesen behúzó-
dott. A jobb kezével a bal emlőt szinte alátámasztja.
A mutató- és a nagyujja között van a harántirányú
behúzóadás (6. ábra). Feltehetőleg e bal emlő rákjáról
van szó. A jobb kéz hüvelyk- és mutatóujja között
egy lepel széle látható, mintha rejteni szándékozna
valamit. Viszont a jobb kezével nem az egészséges,
hanem a beteg bal emlőjében lévő rákra mutat a
mutatóujjával. Felmerül a gondolat, hogy szembe-
néz körülményeinek valóságával (1).

Orvosi szempontból a festmény jelentősége, hogy
az emlőrák ábrázolásával az orvostudományt egy
évszázaddal előzte meg. Marcus Aurelius Severinus



6. ábra: La Fornarina. Raffaello Giovanni Santi, Galleria Nazionale d'Arte Antico in Palazzo Barberini, Róma

(1580–1656) csak az 1600-as években írta le az emlő-
rák ismervét és elkülönítését a jóindulatú dagana-
toktól (5).

Raffaello korán, 37 éves korában 1520. április 6-
án halt meg. La Fornarina ugyanezen esztendő au-
gusztus 18-án nyert felvételt a római Szent Apollónia
zárdába (1).

Michelangelo Buonarrotit (1475–1564), aki kor-
társa volt Raffaellonak, Stark amerikai onkológus és
munkatársa Nelson is onkológusnak nevezte, mivel
Lorenzo és Giuliano de' Medici síremlékén (San Lo-
renzo templom, Firenze) a bal oldali nő (az „éj”) szob-
rán az emlőrák nyomait fedezték fel (7. ábra). Megíté-
lésük szerint a diagnózisnak 3 bizonyítéka van: 1. a
bal emlő körvonala a bimbóudvartól mediálisan kidu-
dorodik, 2. bimbó és bimbóudvar komplexum duz-
zadt és 3. a bimbó melletti felszín behúzódtott.

Hasonló elváltozás látható Giovanni Lorenzo Ber-
nini (1598–1680) „Az igazság allegóriája” című



7. ábra: Az éj. Michelangelo Bounarroti, San Lorenzo temp-
lom, Firenze



8. ábra: Az igazság allegóriája. Giovanni Lorenzo Bernini, Gal-
leria Borghese, Róma



9. ábra: Vanitas (A mulandóság allegóriája) Nicolas Régnier esetleg Jan Lys, Keresztény Múzeum, Esztergom



10. ábra: Bathsheba a kútnál. Rembrandt Harmensz van Ryn, Louvre, Paris

szobrán (Galleria Borghese, Róma) (8. ábra). A bal emlőbimbó mellett medialisan a felszín mélyen behúzódott. Ezenkívül még egy enyhe rendellenesség látható, a jobb emlőbimbó kétosztatú (mamilla bilobata seu bipartita).

Emlőrákos modellje volt a „Vanitas (A mulandóság allegóriája)” című festmény (Keresztény Múzeum, Esztergom) gyanítható alkotójának, Nicolas Régniernek (1591–1667), esetleg Jan Lysnek (1593–1629) (9. ábra). A fiatal nő bal emlőbimbója mellett oldal felé a bőr mély behúzódása előrehaladott ductalis carcinoma nagy valószínűségét veti fel.

Végül megemlítjük Rembrandt Harmensz van Ryn (1606–1669) 1654-ben készült életnagyságú akt festményét „Bathsheba a kútnál” (Károli Gáspár szerint Bethsabé), ami a Louvre-ban látható. Rembrandt remekműve nemcsak művészileg, de orvosi-onkológiai szempontból is kiváló a pontos és részletekbe menő ábrázolás szempontjából (6). A modell (élettársa Hendrickje Stoffels volt) bal emlőjének laterális oldalán a bimbóudvar alatt kezdődő és ferdén a hónalj felé irányuló bőrbehúzódás van. Az emlő laterális szélén egy gödörszerű behúzódás van, alatta a mellső hónaljredő meghosszabbításában egy hasonló kerek bemélyedés figyelhető meg. Ezeketől laterálisán két mintegy diónyi duzzanat emeli fel a bőrt. Rembrandt olyan gondosan és a valóságnak megfelelően festette meg az elváltozást, hogy kevés kétségünk támadhat a bal oldali előrehaladott emlőrákot illetően, sőt a látottak: a bőrbehúzódás, satelita csomók a T_{4b} stádiumot valószínűsítik. A modell arckifejezéséből arra lehet következtetni, hogy betegségének komolyságáról tudomása lehetett (10. ábra).

Rembrandtnak még egy életnagyságú női akt festménye van az 1636-ban készült „Danae”, ami Szentpéterváron az Ermitage-ban látható. A modell – a felesége Saskia – a bal oldalán, a bal emlő nagy részét eltakarva feküdt, ezért az emlő alakját megítélni nem lehet. Saskia ugyanúgy mint Hendrickje

hosszas betegségben szenvedett, mindkettőjüknek haemoptoeja volt. Felmerülhet a két modell azonos betegségének gyanúja. A haemoptoe oka a tuberkulózison kívül tüdőmetastasis is lehetett. A gümőkór ellen szól a modellek jó testi kondíciója.

Érdekes, hogy a modellek mindegyikének a bal emlőjében volt a rák, és La Fornarina kivételével, az elváltozások alapján az egyik fő tejkivezető csőből kiinduló (ductalis) rákra lehet következtetni. Utóbbi nem meglepő, mivel az emlőrákok 85%-a a ductus lactiferiből indul ki.

Végül megemlítjük a férfiakban előforduló rendellenességet, a gynaecomastiát. Ilyen nőies emlőre talán az első tárgyi bizonyítékok Akhenaten fáraó szobrai. Az egymásután készült szobrok demonstrálják az egyre súlyosbodó acromegaliát, illetve hypophysadenomáját (3).

A fentiek arra utalnak, hogy a művészek alaposan megfigyelték modelljeiket, és szépítés nélkül aprólékos valóságábrázolást hagytak az utókorra.

IRODALOM: 1. Espinei, G. H.: The portrait of breast cancer and Raphael's La Fornarina. *Lancet*, 2002, 360, 2061-2063. – 2. Feldman, S., Billand, L., Thalabard J.-G. és mtsai: Fertility in women with late-onset adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1992; 74, 635-639. – 3. Jakobovits Á., Jakobovits A.: Akhenaten fáraó betegsége. *Orv. Hetil.*, 2002, 143, 1997-1999. – 4. Kirchoff, H.: Die künstlerische Darstellung der weiblichen Brust als Attribut der Weiblichkeit und Fruchtbarkeit als auch der Spende der Lebenskraft und Weisheit. *Geburth. Frauenheilk.* 1990, 50, 234-243. – 5. Mehler, N., Dericks-Tan, J. S. E.: Johanna die Wahrscheinliche – ein schwangerer Papst? *Zentralbl. Gynäkol.*, 121, 79-91. – 6. Olson, J. S.: Bathsheba's Breast: Women, Cancer and History. John Hopkins University, Press, Baltimore, MD, 2002. – 7. Stark, J. J., Nelson, J. K.: The breast of „Night”: Michelangelo as oncologist. *N. Engl. J. Med.*, 2000, 343, 1577-1578. – 8. Wolff, J.: The science of cancerous disease from earliest times to the present. Science History Publications, Canton, USA, 1987, 3-45. old.

Jakobovits Ákos dr.
Jakobovits Antal dr.

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

Santayana

Extrapulmonalis tuberkulózis

Spondylodiscitis okozta musculus iliopsoas abscessusok drenázsának eredményessége. Dinc, H., és mtsai (Dept's of Radiology and Neurosurgery, Karadeniz Technical University, School of Medicine, Törökország): *Radiology*, 2002, 225, 353-358.

A WHO adatai szerint a tuberculosis világszerte növekvő incidenciájú. A harmadik világ morbiditási és mortalitási statisztikáiban a tuberculosis vezető szerepet játszik.

Az extrapulmonalis manifesztációk közül a csontrendszer és ezen belül is a gerincoszlop, és a paravertebralis lágyrészek megbetegedései az elsődlegesek. A spondylodiscitis következményeként kialakult m. iliopsoas tályogok kezelése részben konzervatív gátlószerek, részben sebészi. A képpalkotó módszerek segítségével végzett percutan eljárások az elmúlt 2 évtizedben terjedtek el.

A szerzők 21 betegnél kialakult 26 m. iliopsoas tályog percutan drenázsának középtávú eredményeit ismertetik. 19 beteg esetében a folyamat 2 vagy több csigolyát érintett. 5 betegnél a tályogok mindkét oldalon kialakultak. Drenázsra azokat az elváltozásokat tartották alkalmasnak, melyek biztonságosan megközelíthetőek voltak, és átmérőjük nagyobb volt, mint 3 cm. Az intervenciót valamennyi esetben CT segítségével végezték. A drenázs mellett a betegek gátlószerek kezelésében is részesültek, és rendszeres klinikai és CT-kontrollvizsgálatokkal követték a kezelés eredményességét. Technikailag mindegyik beavatkozás sikeres volt, szövődésmenyesnek bizonyult. Az 1 és 3 hónapos kontrollvizsgálatok során 6 betegnél alakult ki recidíváló tályog a katéter eltávolítását követően. Ebből a csoportból 4 esetben a megismételt drenázs már eredményes volt, de 2 betegnél csak a 3. drenázs jelentett definitív megoldást. Katéterelzáródás, illetve kicúszás miatt ismételt katéterezésre 4 betegnél került sor. A drenázsok átlagos időtartama 15 nap volt. A 12–52 hónapos nyomon követés során egyetlen esetben sem vált szükségessé a sebészi beavatkozás.

Puskás Tamás dr.

Érbetegségek

A testmozgás jelentősége a perifériás érszűkülettel rendelkező betegeknek. Stewart, K. J., Hiatt, W. R., Regensteiner, J. G. és Hirsch, A. T. (Johns Hopkins Bayview Medical Center, 4940 Eastern Ave., Baltimore, USA MD 21224): *N. Engl. Med.*, 2002, 24, 1941-1951.

A perifériás érszűkülettel rendelkező betegeknek a sebészi és a gyógyszeres kezelés mellett, a mozgás terápiás szerepének egyre nagyobb jelentőséget tulajdonítanak.

Megfelelően végzett gyakorlással a claudicatiós panaszok javulása érhető el, mely a maximális járástávolság és a fájdalom nélküli maximális járási idő növekedésében nyilvánul meg. Mindezek hátterében számos mechanizmus állhat. A testedzés minden kétséget kizáró jótékony hatásának oka az endothelsejtek vasodilatator funkciójának javítása, helyreállítása és ezáltal a nitrogén-monoxid és a prosztaciklin fokozott felszabadulása éppúgy lehet, mint a gyulladáshoz vezető folyamatok mérséklődése, mely kivédi a szabadgyök-képződést és a neutrophil granulocyták aktivációját. A rendszeres testmozgás egyrészt a VEGF (vascular endothelial growth factor) expressziójának fokozása révén endogén angiogenesisist indukál, másrészt pedig az enzimaktivitás, az acil-karnitin-homeosztázis és az izmok oxigénfelhasználásának megváltoztatása útján javítja az izmok metabolizmusát. A vérviszkozitás növelésében, valamint a vörösvértestek aggregációjának csökkentésében és ezáltal a hemorheológiai viszonyok kedvezőbbé tételében a mozgás ugyancsak fontos szerepet tölt be.

A testedzés terápiás hatékonyságát a perifériás érszűkületes betegeknek a különböző iskolák másképp látják. Ennek egyik lehetséges oka az, hogy az egyes tanulmányokban a mozgás intenzitása, időtartama, gyakorisága és a testedzés hatékonyságának megítélésére használatos „skálák” meglehetősen különbözőek. Azoknál a betegeknek észlelték a legszembetűnőbb javulást, akik legalább hat hónapig, hetente háromszor, minimum har-

minc percen keresztül rendszeresen sétáltak, gyalogoltak, és a sétát csak akkor szakították meg néhány percre, ha a lábszár fájdalma elviselhetlenné vált.

Mivel a vizsgálatok általában az enyhe, valamint a közepesen súlyos perifériás érszűkülettel bíró betegek részvételével történtek, ezért a testmozgás klinikai hatékonyságáról a tünetmentes és a kritikus lábischae-miával rendelkező betegeknek ma még keveset tudunk. A testedzés önálló terápiás létjogosultságát a közepesen súlyos, illetve a súlyos perifériás érszűkületes betegeknek a szakvosok többsége megkérdőjelezi. Kiegészítő terápiás módszerként való alkalmazhatóságát azonban senki nem vitatja, hiszen a mozgás azon túl, hogy a claudicatiós panaszokat mérsékli, csökkenti a betegek szrumtriglicerid-szintjét, növeli a HDL-koleszterin-szintjüket, csökkenti a vérnyomást, a centrális obesitást és kedvező hatással van a NIDDM-os betegek glukózházartására is.

Dósa Edit dr.

Idegsebészet

Nemzetközi subarachnoidealis aneurysma vizsgálat (ISAT), mely 2143 rupturált intracranialis aneurysmás betegen randomizáltan hasonlítja össze az idegsebészi kapcsolóhelyezést az endovascularis spirál feltöltéssel. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group ([Dr. Andrew Molyneux] ISAT, Neurovascular Research Unit, Radcliffe Infirmary, Oxford OX2 6HE, Anglia, e-mail: isat@radiology.ox.ac.uk), *Lancet* 2002, 360, 1267-1274.

Az agyalapi aneurysmák az agyi erek falának degeneratív eredetű, vékony falú, zsákszerű kiöblösödései, melyek különböző vizsgálatok adatai szerint a lakosság 2–10%-ában fordulnak elő. Az aneurysmák legsúlyosabb szövődménye, a ruptura és az abból eredő subarachnoidealis vérzés (SAV) 100 000 lakosra számítva évente 6–16 esetben jelentkezik. A lezajlott

vérzés az esetek mintegy harmadában tartós idegrendszeri károsodást vagy halált okoz. A vérzés az esetek felében, leggyakrabban az első néhány nap alatt megismétlődik. Az ismételt vérzés kockázata az első vérzést is meghaladja. Ezért az orvosi kezelés elsődleges célja nem vérzett aneurysmák esetén a vérzés, vérzetechnikél az újravérzés megakadályozása. Hagyományos sebészi eljárás esetén a friss vérzés után a duzzadt agyállományon végzett manipuláció jelentős traumát jelent, mely a gyakran eleve súlyos állapotú betegek esélyeit tovább rontja. Ennek is köszönhető, hogy a subarachnoidealis vérzést szenvedő betegek viszonylag kis hányada képes korábbi életformáját folytatni és sokan szenvednek marandó fogyatékossgát.

A hetvenes évek vége óta intenzív kutatás folyik az agyalapi aneurysmák kevésbé invazív kezelésének kifejlesztésére. Az első, gyakorlatban is használható eljárás, a leválasztható mikroszpirál technika 1991-ben jelent meg. Ez az eljárás az arteria femoralis punkciójából bevezetett mikrokatéteren át platinaspirálokkal tölti ki az aneurysma üregét. A módszer gyorsan, de igen változó mértékben terjedt világszerte. Ezért korán felmerült az igény egy olyan vizsgálat iránt, mely objektív módon hasonlítja össze a sebészi és endovascularis módszer eredményeit.

A Nemzetközi Subarachnoidealis Aneurysma Vizsgálat (ISAT) elsőrendű célkitűzése az volt, hogy megvizsgálja, csökkent-e az endovascularis módszer a SAV-en átesett és kezelt betegek körében a tartós fogyatékossgákkal gyógyuló és az elhalálozottak arányát egy évvel a vérzés után mérve az eredményeket. Ezenkívül egyebek között vizsgálták az újravérzés megelőzésének hatékonyságát is mindkét módszer esetén. A vizsgálatban azok a betegek vettek részt, akik maximum 28 napon belül komputer-tomográfiával (CT) vagy lumbálpunkcióval igazolt SAV-t szenvedtek, melyet katéter- vagy CT-angiográfiával kimutatott aneurysma rupturája okozott. Elsőrendű feltétel volt, hogy a beteget – az angiográfiás morfológia és a klinikai állapot alapján – idegsebész és neuro-endovascularis szakember sebészi, illetve endovascularis kezelésére egyaránt alkalmasnak tartsa. A fentiek alapján kiválasztott betegeket véletlenszerűen sorolták a két módszer szerinti ellátásra. A klinikai eredményeket a módosított Rankin-skálán mérték 2 hónappal, egy évvel, majd később évente a vérzés és a beavatkozás után. Különös figyelmet fordítottak az esetleges ismételt vérzésekre.

Összesen 2500 beteg randomizálását tervezték, a vizsgálatot azonban az etikai bizottság korábban leállította, mivel a kitűzött cél már statisztikailag szignifikáns módon bizonyítható volt, így a további randomizálás etikailag nem volt megengedhető.

Összesen 9559 beteget vizsgáltak meg, közülük 2143-at tartottak alkalmasnak és randomizáltak. Egyéves eredmények 1594 esetben voltak elérhetőek. A 801 endovascularis műtetre kijelölt beteg közül 190 (23,7%), a koponyaműtetre kiválasztott 793 közül 243 (30,6%) halt meg, vagy szenvedett tartós függőséget okozó idegrendszeri károsodást. A relatív kockázatsökkenés 22,6%, az abszolút kockázatsökkenés 6,9% volt.

Ugyanazon aneurysma miatt egy éven belül ismételt beavatkozást igényelt az endovascularis műtetre kiválasztott betegek közül 121, a craniotomiára kijelöltek közül 33. Az egyéves klinikai adatok ezen ismételt beavatkozások eredményét is tartalmazzák. Az endovascularis kezelésre kiválasztott betegek közül a beavatkozás után, az azt követő egy éven belül összesen 26 szenvedett ismételt vérzést. Közülük 5 betegnél a kezelés thromboembóliás szövődménye miatt thromboliticus terápiát kellett alkalmazni, mely vérzést provokált, 7 esetben a kezelést anatómiai okok miatt nem lehetett elvégezni, 9 betegnél csak részleges aneurysmazárást lehetett elérni, hat esetben a vérzés technikailag sikeres kezelés ellenére következett be. Transcranialis műtét után 1 éven belül 10 beteg szenvedett ismételt vérzést, három esetben teljes aneurysmazárás ellenére. Az egy éven túli újravérzés kockázata az endovascularis csoportban a jelenlegi adatok szerint 2/1276 betegév, a sebészi csoportban 0/1081 betegév volt.

A vizsgálat eredményeiből megállapítható, hogy azokban az esetekben, ahol az endovascularis kezelés elvégezhető, ezzel a módszerrel csökkenthető a subarachnoidealis vérzést követően kialakuló tartós fogyatékossg és halál aránya. Szem előtt kell tartani, hogy a vizsgált beteganyagban túlnyomórészt jó klinikai állapotú betegek szerepeltek, és az átlagosnál jóval kevesebb volt a Willis-kör hátsó részén (elsősorban az arteria basilarison), valamint az arteria cerebri medián előforduló aneurysmák száma. Ennek oka, hogy a súlyosabb állapotú betegek, valamint a hátsó Willis-kör aneurysmái számára általában az endovascularis-, míg az arteria cerebri medián aneurysmák esetén inkább a transcranialis műtétet tartják biztonságosabbnak, ezért kevés ilyen beteget randomizáltak. A kezelést követő egy

éven belül az újravérzés aránya magasabb volt az endovascularis csoportban. Az egy év után mért klinikai eredmények azonban ezen ismételt vérzések következményeit is figyelembe véve voltak jobbak az endovascularis kezelés, mint a craniotomia után.

Az ismételt vérzések egy része annak volt tulajdonítható, hogy bár a beteget endovascularis kezelésre alkalmasnak tartották, a kezelés végül mégsem volt kivitelezhető, s a beteg újravérzett, mielőtt koponyaműtetre került volna. Ez jelzi, hogy mind az endovascularis technikák, mind a kezelhetőség megítélését szolgáló képalkotó módszerek további fejlesztésre szorulnak. Megjegyzendő, hogy a vizsgálat ideje alatt mindkét téren jelentős fejlődés zajlott le. Ennek következtében az endovascularis kezelés indikációs köre nagymértékben kiszélesedett, s várható az eredmények tartósságának javulása is.

Összefoglalva, a subarachnoidealis vérzést szenvedett betegek fent leírt körében az endovascularis kezelés nagy valószínűséggel javítja a rokantságtól mentes túlélés esélyeit egy évvel a kezelés után. A hosszú távú eredmények további vizsgálata szükséges, és ebben a vonatkozásban a vizsgálat tovább folyik.

[Ref.: Az ISAT vizsgálat jelentős mérföldkő a subarachnoidealis vérzések kezelésének történetében, mely megerősíti azokat a tapasztalatokat, melyeket az Országos Idegsebészeti Intézetben 1995. a korszerű endovascularis kezelés bevezetése óta a két módszerrel szereztünk. Ez a munka a bizonyíték elvű orvoslás követelményeit kielégítő, objektív módon bizonyítja, hogy megfelelően kiválasztott esetekben a kevésbé invazív, endovascularis eljárás a klinikai eredmények jelentős javulását eredményezheti, ugyanakkor a hagyományos módszert semmi esetre sem teszi feleslegessé. Nemzetközi szakmai körökben intenzív vita folyik arról, vajon az összes aneurysmák közül mekkora az endovascularis kezelésre alkalmasak aránya. A becslések az esetek 40–50%-ától 70–80%-ig terjednek. A pontos arány megállapításáig még hosszú idő telhet el. Annyi azonban kimondható, hogy ma csak akkor biztosítható a betegek számára legjobb kezelés, ha az ellátó helyen mindkét módszer rendelkezésre áll. Ebből következik, hogy subarachnoidealis vérzést szenvedett betegek terápiája ma csak ott valószínűsíthető meg a szakmailag elvárható magas színvonalon, ahol a sebészi feltételek mellett (de csakis azokkal együtt!) biztosíthatók az endovascularis kezelés igen magas követelményei is. Ezek között nélkülözhetetlen a nagy felbontású, alacsony sugárterheléssel dolgozó, 3 dimenziós rekonstrukcióra alkalmas digitális subtraktós angiográfiás készülék (DSA), teljes anaesthesiologiai készség,

neuro-intenzívterápiás háttér, valamint kiemelt mértékben a kellő számú, neuro-radiológus szakképzettséggel, valamint alapos neurointervenció képzéssel és gyakorlattal rendelkező szakember!

A sebési és az endovascularis kezelés technikailag jelentősen eltérő képzést, de mindkét esetben nagy gyakorlatot igényel. A két módszer alternatív alkalmazása jelentősen csökkenteni fogja a koponyaműtétek számát. Ebből az is következik, hogy kellő biztonságot nyújtó gyakorlat mindkét szakterület számára csak magas esetszám mellett szerezhető meg. Figyelembe véve a betegség alacsony gyakoriságát (ma Magyarországon évente körülbelül 400 aneuryszmaműtétet végeznek!), ez csak az ellátóhelyek további koncentrálásával valósítható meg. Ezekben a központokban azonban feltétlenül biztosítani kell mind az idegsebészeti, mind a neurointervenció munká számára a fent részletezett emberi és technikai erőforrásokat. Ezen feltételek nélkül ugyanis az új eljárás nem csökkenti, hanem növelni fogja a kockázatokat.]

Szikora István dr.

Képképző eljárások

A magzati vizeletképző és -elvezető traktus anomáliáinak hüvelyi szonográfiai diagnóza korai terhességben. Rosati, P., Guariglia, L. (Department of Obstetrics and Gynecology, Catholic University of Sacret Heart, Largo Gemelli, I-8-00168 Róma, Olaszország): Arch. Gynecol. Obstet. 2001, 265, 1-6.

A magzat veséje a felnőtt korra jellemző alakot és elhelyezkedést a 10–12. héten ér el. A 11–13. hét között kezd vizeletet termelni. A vese echogenitása ebben a terhességi korban a magzat tüdejéhez hasonló. A hólyag normálisan 30–155 percenként telődik és ürül. A két vese a magzat hasának harántvetületében a test hossz tengelyére derékszögben, a köldök szintjében, egy látótérben figyelhető meg.

A multicisztás vagy dysplasiás vese hüvelyi szonográfiával a 12. héten mutatható ki. A nagyszámú szonolucens cysta megnagyobbítja a vesét. Az anomália rendszerint egyoldali, a magzatvizet a vese produkálja, ezért kompenzációsan túlteljedhet. Az infantilis polycisztás vesebetegség oligohydramnióval társul. A mikrocyztás alakban a cysták szabálytalanok.

A hydronephrosis az ultrahanggal leggyakrabban kimutatható magzati veseanomália. Down-szindrómában gyakrabban mutatható ki, mint nor-

mális magzatokban. A tágulat később gyakran megszűnik.

A húgyhólyag a terhesség 10–12. hetében mutatható ki. Ha nem látható, 15–20 perc múlva ismét vizsgálható, ha akkor sem lehet kimutatni, annak oka lehet kétoldali veseagenesia (Potter-szindróma), ami más anomáliákkal társul, mint típusos arc- és tüdőhypoplasia, ritkábban kontrak-túrák, végtagfúziók, gerinc-, genitális és gyomor-bél traktus defektusok.

Az ectopiás vese egyike a leggyakoribb veseanomáliáknak, gyakran tünetmentes. A vese a migrációs vonal mentén helyezkedik el. Előfordulnak még: kettős gyűjtőrendszer, cysták, patkóvese.

Jakobovits Antal dr.

Mellkasi folyadékgyülem kóris-méje az első trimeszterben. Medina, O. és mtsai (Carrera 46 N-2 Sur 45 Office 250 Clinica Las Vegas, USA Medicina Fetal, Medellin, Cumbia): Ultrasound Obstet. Gynecol., 2002, 19, 423-424.

A 29 éves asszony 8 hetes 4 napos terhességében, a 18 mm ülőmagasságú embrió mindkét mellkaskelében ultrahanggal folyadékgyülemet állapítottak meg. Egy héttel később hüvelyi vérzés kíséretében a terhes elvetélt. A TORCH szűrés és az anyai antitesttiter negatív volt.

A mellkasi folyadékgyülem lehet egy vagy kétoldali, lehet izolált vagy társulhat ascitisszel és hydropsszal. A legtöbb elsődleges veleszületett pleuralis effusio chylosus és jobb oldali. Újszülöttekben az izolált mellkasi folyadékgyülem 15%-ban, a hydrops pedig 95%-ban halálos. Az esetek 60–70%-ában polyhydramnióval társul. A pleuralis folyadékgyülem minél előbb fejlődik, annál nagyobb fokú a tüdőhypoplasia és a világrajövetel után a légzési elégtelenség. A kórok ismeretlen. Részjelenségeként előfordulhat multiplex anyai és magzati rendellenesség (hematológiai, kromoszómális, cardiovascularis, tüdő, congenitalis infectio, daganat) esetén.

Jakobovits Antal dr.

Mikrobiológia és fertőző betegségek

Influenza- és respiratory syncyti-al vírussal kapcsolatos mortalitás az USA-ban. Thompson, W. W. és mtsai (National Immunization Program, Natl. Immun. Program, CDC,

1600 Clifton Rd NE, MS E61 Atlanta, GA30333, USA): JAMA, 2003, 289, 179-186.

Az influenzára visszavezethető mortalitást nehéz megbecsülni, mert ritkán történik meg a vírus izolálása, és a halotti bizonylatban cardialis, obstruktív tüdőfolyamat, pneumonia, bakteriális superinfekció szerepel. Mindenesetre influenzajárvány alatt jelentősen megnő a hospitalizáció és mortalitás aránya. Ismert, hogy a respiratory syncytial vírus (RSV-) fertőzés kisgyermekekben jelentős morbiditással és mortalitással jár, újabb adatok szerint idős felnőttekben is. Az RSV-fertőzés is asszociálódik cardialis és pulmonalis szövődeményekkel és igen ritkán diagnosztizálják az RSV-fertőzést felnőttekben.

Az USA-ban van egy szervezett virális „surveillance”-rendszer, mely 1976 óta kiterjed az influenza- és RSV-vírusra egyaránt. Ennek alapján bizonyos adatok rendelkezésre állnak a vírusfertőzések számának megítélésére. Így pl. a legutolsó feldolgozott két éves periódusban – 1998–1999-ben – 52 505 mintát dolgoztak fel influenza laboratóriumi diagnóza érdekében. Ebből 9068 volt pozitív; lebontva 50 N1N1 és 6732 H3N2 A-szubtípust és 2286 B-típusú influenzavírust izoláltak. 128 621 mintát dolgoztak fel RSV-re, közülük 18 418 volt pozitív. Figyelembe véve azokat a mortalitási adatokat, melyekkel kapcsolatban az összefüggés felmerül, 5977, 25 420 és 34 470 halálesetet sikerült az influenzával asszociálni, kifejezetten emelkedő halálozási tendenciát felismerve. Természetesen jelentős a mortalitás összefüggése a korrallal. Az influenza által okozott halálesetek 90%-a, az RSV által okozott halálesetek 88%-a 65 éves, vagy annál idősebb egyének körében fordul elő.

Lényeges az a konklúzió, hogy a surveillance-vizsgálatok a 1976–1977-es első periódusától a morbiditás és mortalitás lényegesen emelkedett. Ez nem kis részben következménye a populáció öregedésének. A vizsgált (1976–1999) periódusban a 85 évesek és még idősebbek száma megduplázódott, és a statisztikai adatok szerint e korcsoport influenzahalálozási esélye 16-szorosa a 65–69 éves korcsoporténak. Szerepet játszik természetesen az influenzavírus virulenciája – így a legvirulensebb H3N2 szub-típus fokozódó dominanciájának, is van szerepe a mortalitás emelkedésében. A kornak szerepe van az RSV által előidézett mortalitásban is.

A vázlatosan felsorolt adatok alapvetően befolyásolják a vakcinálási

politikát. Jelenleg az USA-ban az influenzavakcinát az 5-éven aluliaknak és a 65 éveseknek, ill. a 65 évesnél idősebbek számára javasolják adni. A jelen adatok e korcsoportban 68%-os védettséget tudnak kimutatni. Természetesen további vizsgálatokat igényel az a felvetés, hogy a gyermekek influenzavakcinálása redukálja-e az idősek fertőzési rátáját.

A szerzők RSV-re és annak időskorban fokozódó jelentőségére vonatkozó adatok alapján felvetik egy hatékony RSV-vakcina szükségességét gyermekek és idősek számára egyaránt.

Kétyi Iván dr.

Ellentmondások a vakcinációban. Vakcinabiztonság. Maldonado, Y. A. (Dept. Pediatrics, MC 5208 Stanford Univ., Sch. of Med., 300 Pasteur Dr., Stanford CA 94305, USA): JAMA, 2002, 288, 3155-3158.

A vakcinálás a 20. század 10 legfontosabb orvosi eredményeinek egyike, és az első helyen áll a globális morbiditás és mortalitás redukálásában. A gyermekkorban végzett vakcinálások mintegy 3 millió gyermek életét mentik meg évente, annak ellenére, hogy világszerte a védőoltásokkal megelőzhető megbetegedések megmaradtak a 21. században is fő megbetegedési és halálozási okként, mint a tetanus, kanyaró, pertussis, vagy gyermekek és felnőttek körében a septikaemia, vagy az influenzához kapcsolódó pneumonia.

Annak ellenére, hogy az USA-ban a gyermekkori vakcinálási ráta még magas, van egy kis, de hangos vakcinálás elleni mozgalom, mely befolyásolhatja a vakcinálási rátát az USA-ban és máshol is. Az USA-ban felnőttek között a vakcinálással megelőzhető megbetegedések 10 milliárd dollár terhet jelentenek, és évente 30 ezer megelőzhető halálhoz vezetnek. Ennek ellenére a felnőttek vakcinálási aránya igen szerény, a lehetőségek ki nem használása jellemzi, így a gyermekkori vakcinálási séma kiterjesztése felnőttekre egy fontos kihívás, melyet még megerősít a bioterrorizmus eshetősége.

A szerző összefoglalja a javasolt vakcinákat; a javaslat teljesen meggyezik a hazai ajánlásokkal.

Rizikó és előny. Az USA-ban a gyermekkori vakcinálási séma rekord alacsony előfordulási számot eredményezett a védőoltásokkal megelőzhető megbetegedések tekintetében (pl. 2000-ben mindössze 4 diphtheria, 26 tetanus, 81 kanyaró, 323 mumps, 162 rubeola esetet észleltek, nem volt

paralyticus polio eset és 7 congenitalis rubeola szindróma fordult elő). Ezt figyelmen kívül hagyva, megbízható adatokkal való alátámasztás nélkül kevés, de nagy publicitást élvező kritika hangzik el egyes, vagy valamennyi vakcina biztonságát illetően, túlhangsúlyozva a mellékhatásokat.

Természetesen valamennyi vakcina magával hozza a mellékhatások rizikóját, ezek többnyire lokális fájdalom, bőrpírben nyilvánulnak meg, s ez előfordulhat bármely vakcina adásánál akár 50%-ában is. Szisztemás mellékhatások, mint láz, fejfájás stb. ritkábbak, és inkább köthetők egy-egy adott vakcinához. Súlyosabb mellékhatások, mint allergiás reakció vagy lázrohamok több ezer, vagy több millió vakcinálás közül 1 esetben fordulnak elő.

Célszerű összevetni a megelőzhető kórkép rizikóját a vakcina rizikójával (pl. az MMR esetén encephalitist vagy súlyos allergiás reakciót 1:1 millióhoz észleltek, míg csak mumps esetén az encephalitis rizikója 1:300).

A vakcinálás ellen indított mozgalom veszélyezteti a jelen lévő kórokozók miatt a fogékony populáció egészségét, amit még fokoz a lakosság széleskörű utazási gyakorlata. Az USA-ban 2001-ben észlelt 108 kanyaró eset több mint fele import eset volt.

Az antivakcinációs mozgalom érveit nem megalapozottak, cáfolni volt szükséges azt az állítást, hogy a gyermekkori vakcinálás vezetett a juvenilis diabetes esetek felszaporodásához, vagy azt, hogy a kanyaróvakcina oka lenne az autizmusnak. Természetesen a jogos kritika szükséges, de ezeket alapos elemzéseknek kell kitenni. A másik oldalon a CDC és az FDA folyamatosan ellenőrzi a bejelentett mellékhatásokat – így vonták ki alig 6 hónappal a törzskönyvezése után a rotavírusvakcinát.

Természetesen vannak gondok az új vakcinák kifejlesztésével kapcsolatban és speciális gondot jelent a bioterrorizmus is.

Kétyi Iván dr.

Sportorvostan

A futók állóképességi edzése és teljesítménye. Berg, K. (University of Nebraska at Omaha, USA e-mail: kberg@mail.unomaha.edu): Sports Medicine, 2003, 33, 59-73.

Az áttekintő, 81 hivatkozásra támaszkodó cikk az edzések tudományos

szempontból hiányos ismertetését tárgyalja. Nagy hátrány, hogy hiányoznak a hosszú tartamú vizsgálatok, a versenyzők sokéves követése. Az aerob kapacitás három hét alatt jelentősen nőhet, mintegy 11 napos félidővel, míg az izmok lassú rostjainak aránya 8 év alatt gyarapodott 11%-kal a sifutókon, akik edzésvolumene ezalatt megkétszereződött. *Costill* adatai szerint a futók aerob kapacitása a heti 50–60 mérföldnyi edzések során tetőzik, nem nő tovább akkor sem, ha 217 mérföldet futnak hetente. A teljesítmény azonban javulhat a nem változó aerob kapacitás mellett. Úgy vélik, hogy a heti 5–6000 kcal-nyi edzés az ideális tréningvolumen a távfutókon, de a finn sifutók aerob kapacitása is nőtt 15 és 25 éves koruk között, a heti 50-ről 150 km-re emelt edzés mennyiség mellett. Nem tisztázott, hogy az aerob kapacitás mellett milyen élet-tani mutatók befolyásolják a teljesítményt az edzéssel töltött évek során, és hogy ezek mennyire fejleszthetők.

Az élvonalbeli távfutók hetente 70–120 mérföldet futnak, de az edzésalkalmazkodás ennél sokkal kisebb edzésvolumennel is bekövetkezik. *Banister* és az ötven-nyolcvan évvel ezelőtti atléták heti 5–6 órányit edzettek, eredményeik mégis nagyszerűek voltak.

Kísérletesen nincs igazolva a nagyobb edzésvolumen kedvező hatása. Nincs kísérletes bizonyíték arra, hogy az edzésperiodizáció előnyös-e a teljesítményre. A tapasztalat ezt mutatja, de nincs vizsgálat, amely az egyes komponensek edzészhatását igazolná. Hagyományosan előbb volumen-edzés folyik, majd a sebesség, az aerob kapacitás, a laktátküszöb növelése és a hatásfok javítása a cél.

Egy felmérés 44 élvonalbeli tájékozódási futó klub edzés módszereiről a legkülönbözőbb rendszereket tárta fel, azonos versenyzői eredményességgel, az erősítés, a poliometrikus edzések, a stretching igen változatos, igen különböző ötvöztetésével. Az interval edzést általában a folyamatossal vetik össze, és kevés a tudományos információ arról, hogyan érdemes keverni egymással az edzésfajtákat.

A közölt edzések kísérletek többnyire nem foglalkoznak a vizsgálatban részt vevő versenyzők edzéselőéletével, és arról sem adnak információt, hogy a tesztelés idején milyen volt a tápláltság (izomglikogén-tartalom: 3 napos étkezési kérdőív), milyen volt a hidratáltság (vizeletfajsúly-mérés), pihent állapotban voltak-e?

Az aerob kapacitás és az abból származtatott élettani mutatók test-

méretekre vonatkoztatása sok buktatót hordoz. A lineáris számításmód a testsúly-kg-ra csak a homogén, az évek során nem változó kísérleti csoportban fogadható el, itt is a testtömeg 0,67-es hatványkitevőjére kellene számítani a maximális oxigénfelvételt, a heterogén csoportokban pedig a 0,75-ös kitevőre.

Nem szokták mérni a távfutók anaerob kapacitását, holott az ugró- és vágateljesítmény a távfutás eredményességének számottevő varianciáját adja. Nem szokták mérni a központi idegrendszer részvételét a teljesítményben, holott az elektromiográfiás és -encefalográfiás vizsgálatok azt igazolják, hogy a fáradás a központi idegrendszerben ébred, ott van egy „központi irányító” rendszer.

Zömmel laboratóriumi mérésekre támaszkodunk, ahol az erő kifejtés ritkán közelíti meg a verseny élettani igénybevételét. A hordozható és a telemetriás mérőeszközök közelebb hozzák a méréseket a versenyszituációhoz.

Az afrikai távfutók alacsonyabbak, könnyebbek, szomatotípusuk is különbözik a többi távfutótól: még ektomorfabbak, nagyon vékony lábakkal. Ők az edzéseik jóval nagyobb hányadában végeznek minőségi edzőmunkát, mint a nyugati futók, akik heti 5%-nyi gyorsasági edzést, kb. 10%-nyi aerob kapacitás fejlesztést és 12%-nyi laktatküszöböt emelő edzést tartanak, a sérülésektől és a tüdőzéstől tartva. Az afrikai futók kisgyerekkoruktól fizikailag sokkal aktívabb életet élnek, egyenetlen talajon közlekednek. A nagyobb térfogatú testben több hő halmozódik fel, így hamarabb éri el a fáradási küszöböt jelentő 39,5°-os maghőmérsékletet a nagyobb testű személy. A magas testhő az agy működését zavarja elsősorban.

A futás gazdaságosságának mérése valószínűleg félrevezető adatokkal szolgál. A tényleges mechanikai munkát nem szokták mérni, nem a versenysebességen mérik az oxigénigény és a sebesség viszonyát, nem veszik figyelembe, hogy milyen tápanyagból nyeri az energiát a futó a mérés során (a zsírégetéshez – ami a kívánatos állapot – több oxigén kell, a hatások így kedvezőtlenebbnek tűnik). A gyakorlott futók hatásokértékei is nagy változatosságot mutatnak. A motorikus tanulás aligha szerepel ebben, a biomechanikai elemzések nem magyarázzák meg a hatásokértékek változatosságát. A test függőleges mozgásának minél kisebb volta mellett a karok mozgása, a láb tömege, a lépés hossza és szaporasága is hatásokot befolyásoló tényező. Az

aerob hatások javulását a maximális aerob sebesség mérésével (lásd J. Sports Med. Phys. Fitness, 2002, 42, 257-266.) lehetne jobban jellemezni. További faktor az izomrost összetétele, az izom és az inak elaszticitása, energiatároló kapacitása. Afrikai és kaukázusi távfutók 10 km-es futása során az afrikaiak 5%-kal gazdaságosabb, az aerob kapacitásuk nagyobb részét kihasználó (92% a 86%-kal szemben), alig nagyobb savasodást elérő (5,2 a 4,2 mmol/l tejsavval szemben) élettani viselkedésre tapasztalták (Med. Sci. Sports Exerc., 2000, 32, 1130-1134).

Hogyan fejleszthető a futás gazdaságossága? A hatékonynak gondolt vagy tapasztalt módszerek éppoly különbözőek, mint a gazdaságosságot befolyásoló tényezők. A kilométerrel és az életkorral javul a hatások – tapasztalják. Az iramjáték a légzés gazdaságosság javításával jobbit. A csípő körüli izmok fejlesztése az elasztikus energiatárolás lehetőségét növeli, ahogy a pliometrius és az explozív edzések is. A gazdaságosság vizsgálata csak biztosan kipihent állapotban, standard súlyú futócipőben adhatna hasznos információkat.

Javítja-e az erőedzés a teljesítményt? A hagyományos súlyzóedzés valószínűleg nem, de az úszók, a sífutók sikerrel edzik a felső végtagjukat. Idegennek tűnik, hogy a távfutók ne nyernének a megfelelő erősítéssel. A középtávfutók anaerob teljesítménye, a nagy sebességű lábfejzítő ereje korrelál a futáseredményességgel. A poliometrius edzés javítja az 5000 méteres teljesítményt. Az erőfejlesztés azonban nyilvánvalóan nem növelheti az izom tömegét.

Mi az optimális edzésinger? Milyen volumen- és intenzitáskombináció a kívánatos? A tejsavküszöb-intenzitás vagy az aerob kapacitást éppen teljesen kihasználó („max VO₂”-sebesség”) a legjobb fejlesztő? A 10 mp edzés – 5 mp pihenés edzésforma („mini interval” néven írtuk le 25 éve) nagyon magas oxigénfelvételt eredményez, de ha a pihenő 10 mp, az oxigénfelvétel nem olyan nagy. (Az interval edzések élettani háttéréről Billat összefoglaló cikke a Sports Med., 2001, 31, 13-31. oldalán olvasható.) Érdekes adat, hogy a tejsavküszöb és a maximális VO₂ sebesség közötti intenzitással futva magasabb oxigénfelvétel érhető el, mint a szokásos lépcsősen emelkedő vita maxima tesztben (J. Sports Med. Phys. Fitness, 2000, 40, 96-201.). Érdemes-e lassabb sebességgel edzeni? A stressz jelzőit (catecholaminokat, oxidatív gyököket, a tüledzés markereit), a pszichés terheltséget, a sérülések gya-

koriságát is kellene követni az egyes edzésrezsimek alkalmazásakor. Az edzések egyre inkább a versenysebesség közelében történnek (ezt nevezük el versenyspecifikus, motivált edzésnek 30 évvel ezelőtt), persze a nagyobb intenzitás eltérésének genetikai, szervezeti és környezeti feltételei vannak.

Sokéves követéses vizsgálatokra van szükség, sokkal több tényező figyelembevételére, mint eddig, hogy az edzések eredményesebbek lehessenek.

Apor Péter dr.

A testedzés hatása a postmenopausás nők hasi és testzsírjára. Irvin. M. L. és mtsai (Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, USA Anne McTiernan: 1100 Fairview Ave N, MP-900, Seattle, Wa 98109-1024, e-mail: amctiern@fhcrc.org); JAMA 2003, 289, 323.

A Physical Activity for Total Health (PATH) tanulmányban az edzés és a mellrák szempontjából érdekes hormonszintek kapcsolatát kutatták 1997 és 2000 között (Med. Sci. Sports Exerc., 1999, 31, 1307-1312.), s ennek része a testösszetétel alakulása.

Több mint 100 000 (!) elküldött levél és a tömegkommunikáció segítségével toborozták azt a 7830 személyt, akikből a kizárási kritériumok után 173, 50 és 7,5 év közötti, a 25-ös testtömegindexet meghaladóan túlsúlyos nőket random osztottak kontroll- és aktív csoportba. 3 és 12 hónap után ismételték meg az egészséget DEXA-t, a hasi CT-t, a has-csípő körfogat mérést, futószalagon az aerob kapacitás meghatározását.

Az edzés az első 3 hónapban hetente ötször negyvenöt percben zajlott, ebből 3 alkalommal felügyelettel, a 3–12. hónap között legalább egyszer egy héten felügyelettel. Az otthoni edzéseken is viselték a pulzuszámoló Polar készüléket, és a csúcspulzusértéket naplózták.

Az első nyolc hét során emelték a pulzust a maximum 40-áról a 75%-ra, majd ezen a szinten maradt az edzés intenzitása. Az otthoni sokoldalú fizikai aktivitást hétről-hétre feljegyezve az aktivitásprogramot 80%-ban sikeresen teljesítették, amennyiben a heti 225 percnél legalább a 80%-ában 3,8–5,5 MET intenzitású testmozgást, illetve átlagosan 43 hetes edzést végeztek. Az első 3 hónapban nem volt kieső személy, a 12. hónapra csak ötven hiányoztak. A kontrollcsoport hetente egyszer felügyelt stretching gyakorlatokat végezett.

A kezdetben 81,6 kg-ból 3 hónap alatt 0,5, a 12 hónap alatt az edzést végzők 1,5 kilót adtak le, a BMI 0,2, illetve 0,3-mal csökkent. 1–1,5 centivel csökkent a has és a csípő körfogata. A teljes test zsírtartalma 1,4 kg-mal lett kevesebb a 12. hónapra. Az intraabdominalis zsír 8,5 g/cm²-nyit, a hasi bőr alatti zsír 21,2 g/cm²-nyit kevesbedett. A maximális oxigénfelvétel 11,7%-nyit nőtt. A napi energiabevitel nem változott. A kontrollcsoportban számottevő változás a fenti mutatókban nem volt.

A legaktívabbak, akik hetente több mint 195 percnyit mozogtak, a hasi zsíruk 6,9%-át adták le, a 136–194 perc közötti edzést végzőké 5,9%-kal csökkent, az ennél kényelmesebbek csak 3,4%-al.

A metaanalízisek szerint (Am. J. Clin. Nutr., 1992, 56, 320–322. és Eur. Heart J., 1987, 8, 57–70.) egy kiló súlycsökkenés 0,06 mmol/l koleszterin-, 0,02 mmol/l triglicerid- és 0,2 mmol/l vércukorszint-csökkenést eredményez. A diabetest megelőző program (N. Engl. J. Med., 2002, 346, 393–404.) ajánlásának megfogadása: a 7 kg-os testsúlycsökkenés, heti legalább 150 percnyi edzés olyan mértékű vércukorszint-csökkenést hoz(na), mint az orális antidiabetikumok.

Ez a vizsgálat – noha a heti testmozgás energiaigényét nem tudták meghatározni – igazolta, hogy étrendi megszorítás nélkül, az ajánlásoknak megfelelő („napi legalább 30 perc mérsékelt-közepesen intenzív testmozgás végzendő a hét lehetőleg minden napján”) fizikai aktivitás az idősebb nőknél is elérhető tartósnak, és ez kedvező változásokat vált ki a test zsírtartalmában is. A cardiorespiratorikus és metabolikus fittség javulása további, semmivel nem helyettesíthető hozadék.

Apor Péter dr.

Szemészet

Normális látásfunkciók a canalis opticus szűkülete mellett fibrosus dysplasia eseteiben. Lee, J. S., Fitz-Gibbon, E., Butman, J. A. és mtsai (Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Univ. of California-San Francisco, 521 Parnassus Ave., C-522, San Francisco, USA CA 94143-0440 [e-mail.: jslee@itsa.ucsf.edu.]): N. Engl. J. Med., 2002, 347, 1670–1676.

A csontokat érintő, jóindulatú fibrosus dysplasia és a bőrpigmentzavarral és endokrin diszfunkcióval társuló McCune–Albright-szindróma elülső

scalat érintő eseteiben a normális csontszövet fibrosus átalakulása következtében a canalis opticus gyakran beszűkül, melynek következménye a látótér károsodása, gyakran a látás elvesztése lehet. Az irodalomban ellentétes vélemények ismertek ezen szövődmények kivédésére, számos szerző a rendszeres ellenőrzést, mások a nervus opticus profilaktikus dekompresszióját végzik normális látásfunkciók eseteiben is, annak ellenére, hogy a beavatkozás komplikációi (5–33%-os posztopratív vakság) ismertek.

A szerzők anyagukból 38, az écsont kis szárnyára terjedő fibrosus dysplasiában szenvedő beteg neuroophthalmológiai és CT-vizsgálatának eredményeit tekintették át, összehasonlítva 38, korban és nemből megegyező egészséges kontrollel. A neuroophthalmológiai vizsgálatok során meghatározták a legjobb javítóüveggel elért látóélességet, a látóteret Humphrey-féle komputeres automata periméterrel, a színlátást Ishihara-féle színtáblákkal, valamint vizsgálták a szemfeneket.

Minden vizsgálatnál axiális CT-vizsgálatot végeztek a koponya bázisának 2,50–3,75 mm-es szeletelésével, spirális technikával.

A 38 beteg 76 canalis opticus közül 67-nél volt észlelhető fibrosus dysplasia, 49 esetben (73%) az elváltozás körkörös volt, átmérője $9,6 \pm 3,8$ mm², a kontrollesekben $12,0 \pm 2,9$ mm². A neuroophthalmológiai vizsgálatok során csak 2 betegnél észleltek monoculáris eltérést, bár a betegek kétoldali canalis opticus között eltérés nem volt.

A statisztikailag szignifikáns canalis opticus beszűkülés ellenére a betegek 95%-ában a szemészeti vizsgálat eltérést nem mutatott. A szerzők véleménye szerint a fibrosus dysplasia eseteiben a diagnosztikus képalkotó és a rendszeres klinikai vizsgálatok segítségével végzett szoros megfigyelés javasolt a profilaktikus opticusdekompresszió helyett.

Deák György dr.

Szív- és érsebészet

Koszorúér-revascularisatio súlyosan károsodott bal kamra funkciójú betegeknél hosszú távú eredmények. Hausmann, H., Siniawski, H., Meyer, R. és mtsai (Deutsches Herzzentrum, Abteilung für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Berlin, Németország): Dtsch. Med., Wochenschr., 2002, 127, 2503–2507.

A szerzők tanulmányukban arra keresnek választ, hogy a károsodott bal kamra funkció miként befolyásolja a coronaria bypass műtétek hosszú távú túlélési eredményeit.

Beteganyag és metódika: A berlini Deutsches Herzzentrumban 1986 áprilisa és 2000 decembere között 1751 beteg (1440 férfi, 311 nő) került coronaria bypass műtetre károsodott bal kamra funkcióval (EF: 10–30%). Elsődleges műtéti indikációt a myocardialis ischaemia („hibernált myocardium”) jelentett, melynek igazolása perfúziós szcintigráfia, echokardiográfia, egyes esetekben MRI és pozitronemissziós tomográfia segítségével történt. A betegek számított átlagos életkora 59,2 év volt (33–83 év). A NYHA-klasszifikáció alapján a betegek a III–IV. osztályba voltak sorolhatóak. A műtét előtti ejekciós frakciós átlagérték 22,9% volt (10–30%). A műtétet választott időpontban végezték, átlagosan 3 koszorúér-áthidálás készült (1–5). A beavatkozások standard cardiopulmonalis bypass és mérsékelt hypothermia (30–32 °C) mellett történtek. A betegek hosszú távú utánkövetése minden betegcsoportban telefoninterjúk segítségével történt. Az utánkövetés eredményessége 94%-os volt.

A preoperatív echokardiográfiás vizsgálatok során a bal kamra egy meghatározott régióját kijelölték abból a célból, hogy ott a revascularisatiós műtét alatt myocardiumbiopsziát végezzenek. A választott terület minden esetben a bal kamra egy akinetikus/dyskineticus területe volt, amelyben vizsgálataik alapján hibernált myocardiumszövetek jelenléte lehetett következtetni. Itt a csökkent oxigénellátás ugyan megelőzi a szívizomsejtek elhalását, de nem elegendő ahhoz, hogy a szívizomsejtek kamrai kontrakcióban való részvételét biztosítsa.

Eredmények: A műtéti halálozás az összes betegre vonatkoztatva 7,1%-nak bizonyult (124/1751 beteg). Ugyanakkor 1999-ben az operatív mortalitást sikerült 3,3%-ra, míg 2000-ben 3,1%-ra csökkenteni. A kumulatív túlélési görbe alapján az egyéves túlélés 89,6%, a kétéves túlélés 87,6%, az ötéves túlélés 76,0% míg a kilencéves túlélés 53,3% volt.

315 beteg (18,0%) igényelt mechanikus keringéstámogatást a perioperatív időszakban. Közülük 301 betegnél intraaorticus ballompumpát implantáltak, 5 betegnél hemopumpa, 9 betegnél „ventricular assist device” került beültetésre. A „ventricular assist device” implantáció átesett betegek közül négyen részesültek eredményes szívatültetésben.

A műtéti kockázati tényezők statisztikai analízise során a következő megállapításokat tették: abban a betegcsoportban, ahol a szívindex a 2,0 l/min/m² értéknél kisebb volt, a műtéti kockázatot igen magasnak találták, a műtéti mortalitás pedig 19,3% volt. Amennyiben a szívindex a 2,0 l/min/m² értéket meghaladta a műtéti mortalitás 5,3%-nak bizonyult. Abban a betegcsoportban, ahol a bal kamrai végdiastolés nyomás (LVEDP) meghaladta a 24 Hgmm értéket, ott szignifikánsan magasabb mortalitással számoltak (12%), szemben azzal a betegcsoporttal, ahol az LVEDP kevesebb volt 24 Hgmm-nél a mortalitás 6,3%-nak bizonyult. A vizsgált betegcsoportot két részre osztották az EF tekintetében (1. EF: 10–20%, 2. EF: 21–30%). A két csoport mortalitási mutatója között nem találtak szignifikáns különbséget. Az artéria mamma interna graftként való felhasználása sem befolyásolta a revascularisatió átsetett betegek korai halálózását.

A posztoperatív echokardiográfiai vizsgálatok során azt tapasztalták,

hogy a bal kamrai EF az átlagos preoperatív 25,7% értékről 34,4%-ra nőtt ($p < 0,01$). Egyidejűleg tapasztalták a bal kamrai végdiastolés átmérő (LVEDD) csökkenését az átlagos 66,1 mm-ről 62,4 mm-re ($p < 0,05$). Annál az 50 betegnél, akinek az első posztoperatív évben ismételt bal szívfél katéterezést végeztek, azt találták, hogy a bal kamrai EF a műtét előtt mért 24,0% értékről 38,7%-ra nőtt ($p < 0,05$).

A bal kamrai végdiastolés nyomás értéke 12,7 Hgmm volt a műtét előtt mért 16,8 Hgmm-rel szemben ($p < 0,05$). Annál a 74 betegnél, akinél ismételt jobb szívfél katéterezést végeztek, az artériás pulmonalis középnyomás értéke a preoperatív 28,2 Hgmm-ről 21,2 Hgmm-re csökkent ($p < 0,01$). A betegcsoportban a pulmonalis kapillaris éknyomás átlagértéke 9,2 Hgmm-ről 13,1 Hgmm-re esett ($p < 0,01$).

A kijelölt bal kamrai régióból származó szövetmintákban minden esetben kifejezett sejthypertrophiát figyeltek meg. Kötőszöveti felszaporodást a minták 97%-ában találtak. Az

esetek 67%-ában a kötőszövet felszaporodása 7 vol%-nál nagyobb volt, a szöveti életképesség szempontjából kritikus 25 vol%-os értéket azonban egyik mintában sem érte el.

Összefoglalás: A súlyosan károsodott bal kamra funkciójú betegek revascularisatiós műtete elfogadható korai műtéti halálózással és jónak minősülő hosszú távú túlélési eredménnyel végezhető, amennyiben a „hibernált myocardium” a műtétet megelőzően igazolást nyer. Ennek módszere a stressz-echokardiográfia, MRI és a pozitronemissziós tomográfia. A szívátültetés napjainkban egy széles körben elfogadott terápiás lehetőség a végstádiumú koszorúér-betegek számára. A szívtranszplantáció lehetősége azonban jelenleg a donor-szervek csekély hozzáférhetősége miatt erősen korlátozott. A szerzők rámutatnak, hogy a szívátültetés célpontjai a koszorúér-betegek vonatkozásában azok a végstádiumú betegek kell legyenek, akiknél nem lehet hibernált myocardiumot kimutatni.

Minorics Csaba dr.

BESZÁMOLÓK

Ne Törj!

A „Nemzeti törésmegelőző és kockázatjavító program” a „Ne Törj!” szakmai összefogás azzal a céllal jött létre, hogy az évente mintegy 85–90 ezerre tehető, osteoporosisból eredő törést jelentősen csökkentse felvilágosító és szűrőprogramokkal, valamint megfelelő kezelésekkel.

A Novotel Centrumban 2003. március 27-én tartott sajtótájékoztatón ismertették a WHO által kiemelt fontosságúnak ítélt és külföldön is ajánlott programot, melyet a Magyar Osteoporosis és Osteoarthrológiai Társaság, a Magyar Traumatológiai Társaság, a Magyar Ortopéd Társaság és az Országos Osteoporosis Központ indított útjára. A program, mely a Johan Béla Nemzeti Program támogatását élvezve, világviszonylatban az első ilyen vállalkozás. 14 budapesti és 40 vidéki centrumot foglal magában. Ez a szakmai összefogás azért jött létre,

mert ma Magyarországon a statisztikai adatok szerint minden második 50 év feletti nő számolhat azzal, hogy maradandó következményekkel járó osteoporosisos törést szenved. A férfiak esetében kisebb arányban fordul elő csonttrikulás.

Az osteoporosis népbetegség. Az EU tagállamaiban minden 30 másodpercben következik be egy csonttörés, ami az osteoporosis számlájára írható. A betegség típusos töréseinek előfordulási gyakorisága Magyarországon évente 15 ezer csípőtáji, 25–28 ezer csuklótáji, 30–40 ezer csigolyatest- és 8–10 ezer felkartörés. Tíz év alatt a csípőtáji törések száma mintegy megduplázódott. A törést elszenvedett betegek gyakran kikerülnek a további orvosi ellátásból, és ezért újabb törésekre számíthatnak. A „Ne Törj” program keretén belül a betegeket az akut töréskezelési helyekről az Osteoporosis Centrumokba küldik, ahol szakorvosi vizsgálatra

kerül sor. Szükség esetén gyógyszeres terápia beállítása, életmód- és táplálkozási tanácsadás, illetve gyógytorna betanítás történik, ezzel kívánják megvalósítani a betegek szekunder törésprevenícióját.

A „Ne Törj!” 2003. február elsejével indult. A tervek szerint 2004. április 1. és május 30. között történnek meg majd az adatfeldolgozások, melyek eredményei a MOOT Kongresszuson kerülnek bemutatásra.

Blázovics Anna dr.

Tájékoztató az EUROCRAN kutatásról

Magyarország is részese lehet az Európa Unió tudományos alapjából támogatott EUROCRAN (European collaboration on craniofacial anomalies) kutatásnak, amelynek célja az archasadékok kórereditének jobb megismerése, majd ennek alapján az egyetlen optimális megoldásnak tekinthető elsődleges megelőzés lehetőségének minél rövidebb időn belüli megteremtése.

E nemzetközi együttműködés előkészítését az European Science Foundation (Strasbourg) biztosította, mivel finanszírozta a „Development of

methods to investigate the interaction between nutritional, environmental and genetic factors in early human development: demonstration project on orofacial clefts" téma keretében működő szakértő bizottság működését 1998 és 2001 között. Az EUROCRAN előkészítésébe 2000-2001-ben a WHO is erőteljesen bekapcsolódott. Mindezeknek köszönhetően vehet részt hazánk ebben az EU-országok számára tervezett és finanszírozott kutatásban.

Az EUROCRAN öt – egymással összefüggő – kutatási témát ölel fel:

I. Az egyoldali ajak- és szájpadhasadék elsődleges sebészi ellátási módszereinek randomizált vizsgálatban történő összehasonlítása.

II. Népeségre alapozott vizsgálat a gén-környezeti hatások interakciójának feltárására.

III. Az archasadékok létrejöttében szerepet játszó gének számbavétele a kromoszóma-töréspontok vizsgálata alapján.

IV. A mendeli génhibák molekulárgenetikai diagnózisának modellezése a Treacher–Collins-szindrómában.

V. Európai archasadékos igazgatóság és címlista létrehozása, amely koordinálja az ilyen jellegű kutatásokat a kontinensen.

A magyar részvétel a II. kutatási témában 2003. február 1-jével vette kezdetét, de a jövőben mód nyílik a bekapcsolódásra a többi témába is, ha valaki megfelelő anyaggal rendelkezik. E tájékoztatónak éppen ennek elősegítése az egyik célja.

A másik – és fő – célja annak elérése, hogy 2003-ban és 2004-ben lehetőleg minden izolált archasadékkal született gyermek kerüljön be ebbe a kutatásba, amelynek feltétele a népességre alapozott, és kiválogatódási torzítástól mentes beteganyag. Nagyon fontos ezért, hogy minden izolált ajak-szájpadhasadékos és hátsó szájpadhasadékos, valamint Robin-szekvenses gyermek bejelentésre kerüljön és a szülők beleegyezésével vegyen részt ebben a kutatásban.

Az EUROCRAN révén jelentősen javítható az archasadékos gyermekek orvosi ellátási színvonala a szóba jövő gének és a genetikai hajlamot provokáló külső tényezők markereinek laboratóriumi vizsgálata révén.

Ennek érdekében a rendellenes gyermek első műtétkor vérvétel történik az érintettnél, valamint édesanyjánál és édesapjánál, valamint ekkor veszik fel a szükséges adatokat interjú keretében, kérdőív segítségével.

A születést követő 12 hónapban kerül sor a genetikai tanácsadásra és akkor az édesanyjánál végzett vérvizsgálat a környezeti ártalmak markereinek elemzését szolgálja. Ezeket az igen költséges és Magyarországon nem hozzáférhető vizsgálatokat az EUROCRAN keretében ingyenesen a kijelölt külföldi referencialaboratórium végzi el. Így az érintett édesanya következő terhességében az ismétlődés kockázata, a rendellenes gyermek prognózisbecslése, majd az ő gyermekvállalásának a veszélye sokkal pontosabban megállapítható lesz. S éppen ennek tudatosítása e tájékoztató harmadik célja, mivel az érintett szülők nyilvánvalóan elsősorban a gyermekorvosuktól, a házi- vagy családi orvosuktól, illetve a védőnőtől kérnek további információt és tanácsot az EUROCRAN-ban történő részvételükkel kapcsolatban.

(Bővebb információ: prof. dr. Czeizel Endre, a „Genetikai Ártalmak Társadalmi Megelőzése” Alapítvány tudományos igazgatója és az EUROCRAN program genetikai tanácsadója; Sárközi Andrea dr. az EUROCRAN program koordinátora.)

Czeizel Endre dr.
Sárközi Andrea dr.

KÖNYVISMERTETÉSEK

Csiba Árpád dr.:
Orofaciális tünetcsoportok az általános szindrómák tükrében
Szerzői kiadás, 2002, Budapest, 156 oldal

A szép kiállítású kis könyv már az első benyomásra közvetlenebb, személyesebb hangvételű, mint amit szakkönyvektől megszoktunk. Mindjárt a külső borítóról sem valami szövegtani vagy műtéti fotó tekint ránk, hanem a szerző – rá jellemző – derűs fényképe. Később, tudományos önletrajzát családi háttérének vázolásával kezdi.

Részleteiben nézve: a bevezetés után az örökléstan alapfogalmak

szótárszerű, tömör magyarázata következik, amit a témában kevésbé járatos olvasó számára igen hasznosnak tartok.

A könyv lényegi mondanivalója ábécérendben 235 olyan szindróma tömör, de világos ismertetése, amelynek orofaciális vagy maxillofaciális vonatkozása (is) van. A leírás minden esetben azonos szempontok szerint történik: elnevezés, esetleg szerzői névvel, majd zárójelben latin helyesírással, latinul.

Öröklődés, általános tünetek, orofaciális (maxillofaciális) tünetek, majd az előfordult idegen szavak magyarázata. Ez a rész ll8 oldalt tesz ki,

és az irodalomban páratlan összeállítás. (Pl. Józsa László: Névvel jelölt szindrómák c. könyvében csak 17 fogászati és 31 fül-orr-gégészeti szindrómát közöl.)

A leírtakat 14 színes ábra és egy röntgenfelvétel teszi szemléletessé.

A könyv részletes tárgymutatóval, 23 magyar és idegen nyelvű forrásmunka jegyzékével, a már említett tudományos önletrajzzal, végül a szerző könyveinek (9) és tudományos dolgozatainak a jegyzékével (124) fejeződik be.

A munka lektora Inovay János dr. A patológiában igencsak jártas szerző és a kitűnő manualitású és elméleti felkészültségű lektor együttműködése csak elsőrendű könyvet eredményezhetett.

A könyv elsősorban fogorvosok, szájsebészek, gyermekgyógyászok, de általános sebészek és családorvosok számára is hasznos olvasmány lehet.

Incze Ferenc dr.

**Markovits Pál: Egy „úri kalandor”
botladozásai a XX. századon át**
Tevan Kiadó, 2002.

Markovits Pál 1917-ben Sárbogárdon született egy asszimiláló zsidó értelmiségi-kereskedő családban. Elemi iskoláját Sárbogárdon, gimnáziumi tanulmányait a budapesti Szent István gimnáziumban végezte, 1940-ben szerzett állatorvosi diplomát Budapesten. Szakmáját két évig gyakorolhatta Dunaszerdahelyen, majd munkaszolgálatos lett Magyarországon és Kárpátalján.

Ezt követően a bori rézbányákban végzett kényszer munkát, innen szökése után kilenc hónapot töltött egy észak-szerbiai csetnik vajda közvetlen környezetében, majd több mint 1 évig a Jugoszláv Felszabadító Hadseregben szolgált. Magyarországra visszatérve négy évig a Földmunkások és Kisbirtokosok Országos Szövetségében dolgozott, majd részt vett Zsámbékon a Mezőgazdasági Akadémia megszervezésében, melyet két éven keresztül vezetett. 1951-ben szakmájához visszatérve 17 éven át dolgozott az állatgyógyászati oltóanyag-termelésben a Phylaxia Állami Oltóanyag-termelő Intézetben, illetve részt vett az azzal kapcsolatos kutatá-

sokban (New Castle-betegség, sertéspestis, baromfipestis). Munkásságában meghatározó volt az Országos Közegészségügyi Intézet szövettanyésztéssel foglalkozó vírustanfolyamán való részvétel 1954-ben. Itt ismerkedett meg Földes Pál orvossal, aki megtanította a szövetkultúrára, javaslatára kezdett el foglalkozni az embrionális szövettanyésztetekkel, elsőként vezette be az állatgyógyászatban a szövettanyésztéses módszert Magyarországon, elkezdte az állati eredetű szövettanyésztéses alapanyagok termelését, forgalomba hozatalát.

Tanulmányutakon vett részt Kelet-, Nyugat-Németországban, Franciaországban. 1965-ben egyik tanulmányútja során Franciaországban maradt, és a Francia Kutatási Központban 16 évig orvosi alap kutatásokat, vírus-, illetve rákkutatásokat végzett. A Curie Intézetben a szövettanyésztetekben vírus hatására létrejött interferontermelést, illetve a kémiai karcinogenezist tanulmányozta *in vitro*.

Nyugdíjasként két évig dolgozott az USA-ban a National Cancer Instituteban az AIDS kutatásában, az első humán daganatvírus kimutatójának, Robert Gallo professzor laboratóriu-

mában, itt tett szert immunkémiai tapasztalatokra is, illetve elsajátította a fluoreszcenciás mikroszkóp használatát, és a mikrofotográfiát is. Néhány hétig részt vett 1986-ban Zaire-ben egy genetikai manipulációval előállított AIDS-vakcina korai kipróbálásában. 1990-ben tért vissza Budapestre, francia nyelvoktatással, műfordítással próbálkozott, majd visszaemlékezéseit írta.

Markovits Pál életrajzán keresztül nemcsak megismerhetjük a „XX. század minden viharát”: öszirózsás, majd proletárforradalom, fehérterror, gazdasági világválság, II. világháború, 1956-os forradalom, 1968-as párizsi diákfelkelés, 1990-es rendszerváltás Magyarországon, hanem végigkövethetjük az állatorvosi kutatások, különös tekintettel az oltóanyag-előállítás, szövettanyésztés hazai történetét, a virológia fejlődését, a korai AIDS-kutatás, vírusizolálás, -kimutatás, vakcináció, történetét.

A 201 oldalas, képanyagban bővelkedő, az életrajzból adódóan igen gazdag, néhol kemény, megrázó tartalommal bíró, de olvasmányos művet áthatja a szerző szerénysége, a becsület és az alázat.

Hagymási Krisztina dr.

HÍREK

Meghívó a III. „Romhányi Orvostalálkozó”-ra

A Szervezőbizottság nevében *Dr. Kellermayer Miklós* egyetemi tanár minden érdeklődő kollégát szeretettel meghív Romhányi professzor úr szellemiségét lelkigyakorlatszerűen tovább éltetni kívánó évenkénti orvostalálkozók harmadik rendezvényére. Időpont: 2003. augusztus 30. 9 óra
Helyszín: Szár, Római katolikus templom.

Előadást tart sorrendben: *Fr. Barsi Balázs O. F. M. ferences szerzetes, Dr. Leszkovszky Pál O. P. dominikánus szerzetes, orvos. Szokolay Sándor ze-*

neszerző, *Dr. Kopp Mária* egyetemi tanár, *Dr. Módos László* egyetemi tanár, *Dr. Szállási Árpád* egyetemi magántanár, *Dr. Heidl György* egyetemi docens, *Dr. Tóth Pál* egyetemi docens.

Moderátor: *Dr. Horváth J. Attila* egyetemi docens.

Részvételi szándékát kérjük jelezze: *Genzwein Ferenc*, 2066 Szár, Bem J. u. 9. Tel: (06-22) 714-618 címre.

Meghívó

A Magyar Onkológusok Társaságának 25. Kongresszusa 2003. november 12. és 15. között Szegeden kerül megrendezésre. A kongresszus előzetesen minősített rendezvény, 22 kreditponttal. Minden érdeklődő orvoskollégát szeretettel várunk. Tudományos információk:

Prof. Dr. Balogh Ádám egyetemi tanár, Szegedi Tudományegyetem, ÁOK, Sebészeti Klinika
6720 Szeged Pécsi u. 4.
Telefon + fax: (62) 545-701

e-mail: iroda@surg.szote.u-szeged.hu
Szervezőiroda (bejelentkezés, általános információk):
CONGRESS & HOBBY SERVICE
6701 Szeged Pf. 1022.
Tel: (62) 484-531
Fax: (62) 450-014
e-mail: congress@mail.tiszanet.hu

Információk (bejelentkezési lehetőséggel) az Interneten:
<http://www.tiszanet.hu/congress/2003/mot25>

Pályázati felhívás

A **Kéri Pharma Kft.** (4032 Debrecen, Bartha B. u. 7.) pályázatot hirdet oktató, gyógyító, kutató munkát végző orvosok és gyógyszerészek részére.

A pályázat célja: a szakemberek tudományos munkájának, továbbképzésének, az oktatásnak, gyógyításnak, kutatásnak, a minőségi betegellátásnak, a népegészségügyi programnak a támogatása.

A pályázat tárgya:
– hazai és külföldi kongresszusi részvétel
– eszközök, berendezések beszerzése
– irodalmak, szakmai segédanyagok elérése

– betegellátási projektek támogatása
– minőségi betegellátást szolgáló egyéb tevékenység támogatása

Feltételek:

– szakmai önéletrajz
– a pályázat indoklása
– magyar állampolgárság

Az elbírálást minden hónap utolsó hetében bizottság végzi, melynek eredményéről a pályázó 30 napon belül értesítést kap.

Az anyagokat bizalmasan kezeljük, nem küldjük vissza és elbírálás után nem őrizzük meg.

Határidő: 2003. december 31-ig folyamatos Beküldési cím: Dr. Nagy Mária orvos-marketing igazgató, Kéri Pharma Kft. 4012 Debrecen, Pf. 10.

A Siemens Rt. és a BSH Kft. Semmelweis-napi adománya
A Siemens Rt. és a BSH Kft. Sem-

melweis Ignác születésének 185. évfordulója alkalmából antibakteriális hűtőgépeket adományozott 4,2 millió forint értékben a Semmelweis Orvostudományi Egyetem több klinikájának, országos intézeteknek és megyei kórházaknak, összesen 35 gyógyító intézmény egy-egy betegosztályának.

Az adományt Dr. Rác Jenő, az Egészségügyi, Szociális és Családügyi Minisztérium helyettes államtitkára vette át Budapesten az Országos Bal-eseti és Sürgősségi Intézetben Rényi Judittól, a Siemens Rt. Orvostechnika Ágazatának igazgatójától.

A Májkutató Alapítvány és az International Medical Association for Experimental and Clinical Research keretében a hepatológia legújabb eredményeinek bemutatásával továbbképző tudományos konferenciát szervezünk Bükkfürdőn „Hepatológia 2004” címmel családorvosok, belgyógyász és gasztroenterológus szakorvosok számára. A konferencia időpontja 2004. február

13–14., helye: Bükkfürdő, Danubius Thermal & Sport Hotel.

A konferencia meghívott előadói vezető magyar hepatológusok lesznek. Ezenfelül mód van előadás bejelentésére a hepatológia területéről, akár összefoglaló referátummal, akár pedig eredeti munkákkal, esetleg poszter bemutatóval.

Február 14-én külön hepatológiai fórumot tartunk fiatal kutatók számára (lásd pályázat, OH jelen száma: 1491. oldal).

Előadás és poszter bejelentés határideje: 2003. október 31.

Részvételi jelentkezés (csökkentett regisztrációs díjjal: 2003. november 30.): Schäfer Mária (06-30) 984-6954, ill. Bárkovits Sarolta (06-20) 429-2245 Intermedicons Kft, 1458 Budapest 97, Pf. 32. Tel/Fax: 215-8039. Jelentkezési lap letölthető a www.imar.hu internetes címről.

Tudományos érdeklődés:

Prof. Dr. Fehér János (SE, II. Belklinika, Budapest, Szentkirályi u. 46.

Tel/fax: 317-4548

e-mail: feher@bel2.sote.hu)

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

Az **Országos Orvosszakértői Intézet** főigazgatója felvételt hirdet elsősorban *belgyógyász, reumatológus, ideggyógyász* vagy *háziorsvosi szakvizsgával* rendelkező orvosok részére *budapesti, nyíregyházi és miskolci telephelyre, orvosszakértői munkára.*

Feltétel: legalább 10 éves szakmai gyakorlat.

Az állás *azonnal* betölthető.

Kinevezés és illetmény a Kjt. szerint. Érdeklődni lehet *Ocskó Györgyné* humánpolitikai főosztályvezetőnél, a 462-6440-es telefonszámon.

A GAMBRO Kft. Szegedi Dialízis Központja felvételt hirdet *szakorvosok* számára.

Pályázati feltételek: általános orvosi diploma, belgyógyász, intenzív, ill. elkezdett szakvizsga, nefrológus szakvizsga előnyt jelent, MOK tagság, OONY-ba vételről igazolvány, szakmai önéletrajz.

Bérezés: megegyezés szerint. A pályázatot a megjelenéstől számított 30 napon belül *Dr. Kiss Éva* hálózati orvos-igazgatónál lehet benyújtani (6701 Szeged Pf. 183.)

Belvárosi magánklinika, mely 14. éve működik és természetes gyógymódokat is alkalmaz, holisztikus szemléletű, lehetőleg *belgyógyászati* vagy *általános orvostani* szakvizsgával rendelkező *szakorvosokat* keres főállásban a Voll módszer elsajátítására és gyakorlati alkalmazására.

Jelentkezni a 266-6050 vagy 317-6253 telefonszámokon *Keresztúriné Klátik Adrienn* főnöknél lehet.

Városi Kórház-Rendelőintézet Tapolca (8300 Tapolca Ady Endre u. 1-3.) orvos-igazgatója pályázatot hir-

det *Belgyógyászati Osztályra 1 fő belgyógyász szakorvos* részére. Szakvizsga előtt állók jelentkezését is elfogadjuk.

Az álláshoz lakást biztosítunk.

Fővárosi Önkormányzat Károlyi Sándor Kórház és Rendelőintézet (1041 Budapest, Nyár utca 103.) kórházi orvos-igazgatója pályázatot hirdet az alábbi orvosi állások betöltésére:

– *III. Belgyógyászati Osztályra belgyógyász*, vagy szakvizsga előtt álló általános orvos részére.

Jelentkezés: *Dr. Neumann Tibor* orvos-igazgatónál, tel: 369-8139

– *Neurológiai Osztályra neurológus*, vagy szakvizsga előtt álló általános orvos részére. Az osztály modern EEG és EMG készülékkel fel van szerelve.

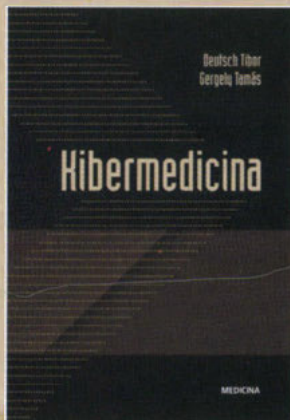
Jelentkezés: *Dr. Kiss Gábor* osztályvezető főorvosnál, tel: 369-5597

MEDICINA KÖNYVKIADÓ

ajánlata

Deutch Tibor, Gergely Tamás

Kibermedicina



Az utóbbi években elterjedő korszerű diagnosztikus eljárások egyre több adatot szolgáltatnak a betegről, miközben a számítógépes hálózatok lehetővé teszik az adatok és az ismeretek korábban elképzelhetetlen intenzitású cseréjét. A széles körben használt kórházi és háziorvosi információs rendszerek többnyire kielégítő részletességgel rögzítik a különböző ellátási eseményeket. Az Internet rendkívüli gazdagságban tartalmaz orvosi és egészségügyi ismereteket. Valami azonban még mindig nagyon hiányzik: az orvosok és ápolók rendszerint csekély közvetlen számítógépes segítségre számíthatnak, ha valamilyen nehéz problémával szembesülnek. Könyvünk ezt a hiányt szeretné pótolni. A kötet olyan informatikai módszereket és technológiákat mutat be, melyek segítségével az orvosok és az ápolók értékelhetik a betegről származó adatokat, hozzáférhetnek a legfrissebb szakmai ismeretekhez és ezek birtokában ki tudják választani a legmegfelelőbb tennivalókat. A bemutatott eszközök egy „intellektuális mikroszkóp” és egy „gondolkodó gép” szolgáltatásait kínálják az egészségügy azon szereplői számára, akik a bizonyíték alapú medicinát az egyén-központú betegellátással szeretnék kombinálni.

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

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

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

Farmakoterápia

Szerkesztette: Bakó Gyula

A könyv a belgyógyászat legfontosabb területeinek alkalmazott gyógyszerelését, a gyógyszermegválasztás szempontjait, a jelentősebb gyógyszer-interakciókat, a gyógyszeralkalmazáshoz szükséges információkat tartalmazza. Külön fejezet szól a gyermekgyógyászat és az időskori gyógyszeralkalmazás gyakorlatban fontos tudnivalóiról. Ismerteti a terápia alkalmazásának törvényi feltételeit. A belgyógyászati rész a kardiális dekompenzáció, az angina pectoris, a ritmuszavarok, a májcirrózis farmakoterápiáját, a fájdalomcsillapítás módszertanát, a korszerű antibiotikumkezelést, a nem szteroid gyulladáscsökkentők alkalmazását, az immunmodulációs kezelési módokat, a hiperlipidémiákban alkalmazható terápiát, az antikoagulálás elveit és a citosztatikus kezelés gyakorlati vonatkozásait, valamint a veseelégtelenségben követendő farmakoterápiás elveket fogja át.

Orvostanhallgatóknak, családorvosoknak ajánljuk.

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



MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

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

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

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

SIMVOR

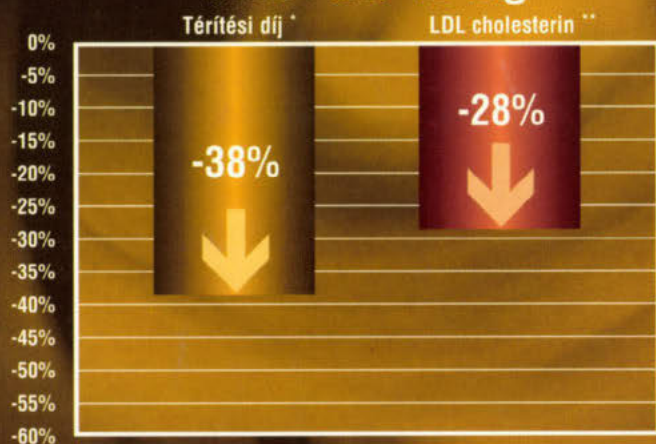
simvastatin

**ELÉRHETŐ
CÉLOK
ELÉRHETŐ
ÁRON**

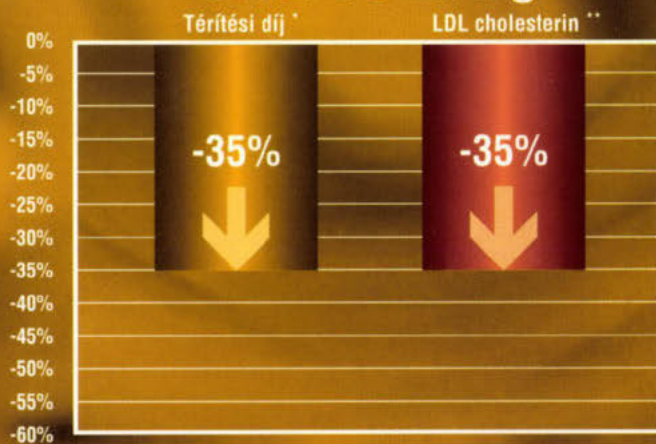
		Fogyasztói ár	TB támogatás	Térítési díj
SIMVOR 10 mg filmtabletta	28x	2 540 Ft	70%	762 Ft
Zocor 10 mg filmtabletta	28x	4 130 Ft	70%	1 239 Ft
SIMVOR 20 mg filmtabletta	28x	3 710 Ft	70%	1 113 Ft
Zocor 20 mg filmtabletta	28x	5 741 Ft	70%	1 722 Ft
SIMVOR 40 mg filmtabletta	28x	5 185 Ft	70%	1 555 Ft
Zocor 40 mg filmtabletta	28x	11 822 Ft	70%	3 547 Ft

forrás: Magyar Közlöny 6. szám (2003. január 21.)

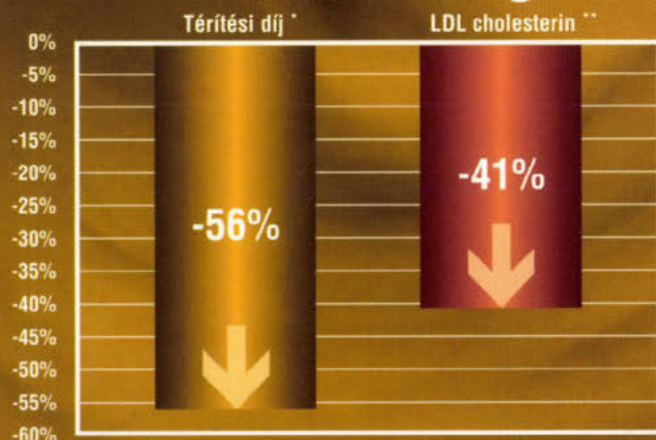
SIMVOR 10 mg



SIMVOR 20 mg



SIMVOR 40 mg



MEDICO UNO

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

RANBAXY

* A betegek által fizetett térítési díj különbsége az originális simvastatin (Zocor) és a bioekvivalens Simvor közt. (2003. február 1-től)

** Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D.: Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES Study). Am J Cardiol. 1998; 81: 582-587.