

ORVOSI HETILAP

A l a p í t v a 1 8 5 7 - b e n

144. évfolyam, 36. szám

2003. szeptember 7.

560 Ft

A csontvelő-átültetés pszichoszociális vonatkozásai: bizonytalanság és életveszély 1755

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

Az angiotenzin II-receptor-gátlás elméleti háttere és
klinikofarmakológiai sajátosságai 1763

Bővülő lehetőségek és stratégiai megfontolások, újabb eljárások
a felnőttkori akut myeloid leukaemia diagnosztikájában és kemoterápiájában 1769

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Egy új vérnyomás-variabilitási paraméter, a vérnyomás-volatilitás
alkalmazása 1-es típusú diabetes mellitusban 1779

MINDENNAPOK GYAKORLATA

A primer biliaris cirrhosis kezelése 1787

HORUS

Megemlékezés Jancsó Miklós akadémikusról születésének
100. évfordulóján 1789

Magyar orvosok Bécsben 1791

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 1793

HÍREK 1799



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Atacand[®] PLUS

candesartan cilexetil-
hydrochlorothiazid



16/12,5 mg

A készítmény részletes ismertetését az alkalmazási előírást tartalmazza. OGYI-eng. száma: 12695/40/2001 HU

Előrelépés
a hipertónia
kezelésében!

16/12,5 mg
Atacand[®]
PLUS

16 mg
Atacand[®]

8 mg
Atacand[®]

AstraZeneca 

ÉLEN AZ ÉRTÉKTEREMTÉSBEN

H-2045 Törökbálint, Park u. 3. Tel.: 23-517-300, Fax: 23-517-457, www.astrazeneca.hu

ORVOSI HETILAP

144. évfolyam 36. szám – 2003. szeptember 7.



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította • Established by
MARKUSOVSZKY LAJOS (1857)

Főszerkesztő • Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes • Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

Szerkesztőbizottság • Editorial Board

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

Szerkesztőségi főmunkatársak • Senior editors

Rácz Károly dr. és Regöly-Mérei János dr.

Szerkesztők • Editors

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

Rovatgondozó munkatársak • Column care coworkers

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

Nemzetközi Tanácsadó Testület • International Advisory Board

Elnök • President

G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

G. Ács dr. (New York), M. Classen dr. (München), H. Falk dr. (Freiburg), P. Ferenci dr. (Wien),
P. G. Forbath dr. (Torontó), M. R. 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 36. szám – 2003. szeptember 7.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

September 7., 2003. Volume 144. No. 36.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

A csontvelő-átültetés pszichoszociális vonatkozásai:
bizonytalanság és életveszély

Pálóczy Katalin dr., Tari Annamária

1755

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

Az angiotenzin II-receptor-gátlás elméleti háttere
és klinikofarmakológiai sajátosságai

Winkler Gábor dr., Jermendy György dr.,
Matos Lajos dr.

1763

Bővülő lehetőségek és stratégiai megfontolások,
új eljárások a felnőttkori akut myeloid leukaemia
diagnosztikájában és kemoterápiájában

Udvardy Miklós dr.

1769

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Egy újabb vérnyomás-variabilitási paraméter,
a vérnyomás-volatilitás alkalmazása

1-es típusú diabetes mellitusban
Ruzicska Éva dr., Nagy Viktor dr., Sármán Beatrix dr.,
Skoumal Réka, Somogyi Anikó dr.

1779

MINDENNAPOK GYAKORLATA

A primer biliaris cirrhosis kezelése

Szalay Ferenc dr.

1787

HORUS

Megemlékezés Jancsó Miklós akadémikusról
születésének 100. évfordulóján

Gábor Miklós dr.

1789

Magyar orvosok Bécsben

Emed Alexander dr.

1791

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK

1793

HÍREK

1799

OH-QUIZ

1799

Psychosocial issues in bone marrow
transplantation: uncertainty and threat to life

Pálóczy, K., Tari, A.

1755

REVIEW ARTICLES

Theoretical background of the angiotensin
receptor blockade and its
clinicopharmacological relations

Winkler, G., Jermendy, Gy., Matos, L.

1763

New efforts and trends toward prognosis based
chemotherapeutic approaches in adult acute
myeloid leukemia

Udvardy, M.

1769

ORIGINAL ARTICLES

New parameter for determining the blood
pressure variability in type 1 diabetic patients
and in healthy controls

Ruzicska, É., Nagy, V., Sármán, B., Skoumal, R.,
Somogyi, A.

1779

EVERYDAY PRAXIS

Treatment of primary biliary cirrhosis

Szalay, F.

1787

HORUS

Memories Miklós Jancsó Member of the Hungarian
Academy of Sciences on his birth centenary

Gábor, M.

1789

Hungarian medical doctors in Vienna

Emed, A.

1791

FROM THE LITERATURE

1793

NEWS

1799

OH-QUIZ

1799

A csontvelő-átültetés pszichoszociális vonatkozásai: bizonytalanság és életveszély

Pálóczi Katalin dr.^{1,2} és Tari Annamária³

Országos Gyógyintézeti Központ, Hematológiai és Immunológiai Intézet, Budapest (igazgató: Vályi-Nagy István dr.)¹

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Immunológiai-Haematológiai-Transzfúziológiai Tanszék, Budapest (tanszékvezető: Pálóczi Katalin dr.)²

Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet, Budapest (igazgató: Veér András dr.)^{3*}

A csontvelő-átültetés komplex orvosi beavatkozás, melynek során nagy dózisú kemoterápiát alkalmaznak sugárkezeléssel vagy a nélkül a saját vérképző- és immunrendszer sejtjeinek elpusztítására. Ezt követi a transzplantáció, mely csontvelői őssejteket tartalmazó sejtkezelési intravénás transzfúzióját jelenti. Az allogén csontvelő-transzplantáció életet veszélyeztető szövődményekkel, hosszú lábadozási időszakokkal jár, és speciális izolációt igényel, ezért a betegekben pszichoszociális bizonytalanság alakulhat ki, de a pszichés megbetegedések megjelenésének esélye is nagy. A jelen munka rövid áttekintést ad az allogén csontvelő-transzplantáció orvosi beavatkozásairól, valamint részletesen ismerteti a transzplantációval kapcsolatos pszichoszociális megterheléseket és viselkedésbeli változásokat felnőtt betegekben. Elsősorban a csontvelő-recipient és -donort érintő pszichoszociális tényezők kerülnek bemutatásra, felhívva a figyelmet arra, hogy hasonló pszichés teherrel szembesül a család, a betegellátó személyzet és az orvosi gárda is.

Kulcsszavak: csontvelő-átültetés, pszichoszociális, stressz, izoláció

Psychosocial issues in bone marrow transplantation: uncertainty and threat to life. Bone marrow transplantation is a complex medical procedure in which hematopoietic stem and progenitor cells are infused into a patient following high-dose chemotherapy with or without irradiation. Because the allogeneic transplantation is associated with life-threatening physical morbidity, lengthy convalescence, and special isolation, the potential for significant psychosocial uncertainty and psychological morbidity is high in adult patients. This work provides an overview of the medical procedures used in allogeneic transplantation and a review of psychosocial and behavioral issues relevant to transplantation. The discussion is limited to psychosocial issues pertinent to transplant recipients and donors, even though transplantation raises significant psychological issues for medical staff, families and caregivers of recipients.

Key words: bone marrow transplantation, psychosocial issues, stress, isolation

A csontvelő-transzplantáció összetett orvosi tevékenység, melyet felnőtt betegekben a másként nem gyógyítható – hazánkban főként rosszindulatú hematológiai – betegségek kezelésében alkalmazunk. E betegségekben a beavatkozás során a beteg saját vérképző- és immunrendszerét különböző kezelésekkel (nagy dózisú kemoterápia sugárkezeléssel vagy a nélkül) elpusztítjuk annak reményében, hogy ezáltal a betegségért felelős rosszindulatú (malignus) sejtek is elpusztulnak. A hiányzó vérképzést saját, vagy más egyénből származó egészséges vérképzősejtek beadásával biztosítjuk. Az életet veszélyeztető alapbetegség, a csontvelő-átültetés előre vetíthető súlyos szövődményei, a hosszú felépülési időszak és a szociális izoláció miatt a csontvelő-átültetés komoly lelki megpróbáltatást jelent a felnőtt betegek számára, mely kóros pszichoszociális megnyilvánulásokhoz vezethet.

* Jelenlegi munkahely: D.I.Y. Bt. Budapest (vezető: Tari Annamária)

Rövidítések: GVHD = graft versus host betegség

Alapfogalmak

Az 1930-as években elkezdődött biztató kísérletek ellenére az első csontvelő-átültetések többnyire sikertelenek voltak (18). A kudarc okának kutatása vezetett azokhoz a felfedezésekhez, melyek végül a transzplantáció eredményességét biztosították (2, 18, 19). 1968-ban végezték el az első sikeres allogén csontvelő-transzplantációt testvér donorból származó sejtekkel (7), amit a transzplantációk számának drámai növekedése követett és egy új korszak indult el a gyógyítás történetében (4).

A transzplantációk három típusa különíthető el: allogén, amikor a donor (adó) és a recipiens (kapó) két különböző egyén, de a transzplantációs antigéneket tekintve azonosnak tekinthető (testvér, egyéb rokon vagy nem rokon donor), szingén (egypetéjű ikertestvérek közötti átültetés) és autológ (a beteg a saját maga donora). A legrégebben ismert őssejtforrás a csontvelő. Emellett bizonyos előkezelések után őssejtek gyűjthetők a perifériás vérből és transzplantációra alkalmas őssejtforrást jelent a köldökzsinórvér is (13, 14, 20). Tekintettel a különböző őssejtforrásokra, ma a csontvelő-átültetés helyett helyesebb

1. táblázat: A transzplantáció leggyakoribb indikációi

Allogén	Autológ
Súlyos aplasticus anaemia (SAA)	Hodgkin-betegség
Akut myeloid leukaemia (AML)	Non-Hodgkin-lymphoma
Akut lymphoid leukaemia (ALL)	Myeloma multiplex
Krónikus myeloid leukaemia (CML) és más myeloproliferatív betegségek	Agydaganatok
Myelodysplasiás szindróma (MDS)	Petefészekrák, hererák
Súlyos kombinált immunhiány	Emlőrák
Súlyos, veleszületett anyagcserezavar	Kissejtes tüdőrák
Thalassaemia major	Sarcoma
Sarlósejtes anaemia	Akut leukaemia (komplett remisszió)

haemopoeticus őssejt-átültetéséről beszélni, azonban az orvosi köztudatban megmaradt a csontvelő-átültetés, (csontvelő-transzplantáció) kifejezés, ezért ehelyütt is ezt használjuk.

A csontvelő-átültetés indikációs területe egyre bővül, magában foglalva a különböző malignus és nem malignus hematológiai betegségeket és veleszületett genetikai hibákat. A leggyakoribb betegségeket az 1. táblázat foglalja össze. A táblázat nem teljes, ezért szükséges kiemelni, hogy általánosságban allogén transzplantáció azokban a betegségekben alkalmazható, amelyekben a csontvelő is beteg (pl. leukemiák), míg autológ transzplantációt azokban a betegségekben végzünk, amelyekben a betegség nem érinti a csontvelőt, vagy a kezelésekkel a csontvelő betegségmentessé tehető.

A transzplantáció alapvető lépései: 1. A recipiens (beteg) alkalmasságának felmérése. 2. A transzplantáció típusának meghatározása: autológ vagy allogén. 3. Allogén transzplantáció esetén donorkeresés (testvér, családi, nem rokon). 4. A megfelelő donor megtalálásakor a beteg előkészítése a transzplantációra: a) az életfontos szervek működésének ellenőrzése, b) állandó vénás kanül (Hickman-kanül) biztosítása, mely lehetővé teszi a vérvételeket, a gyógyszerek és vérkészítmények beadását. 5. A beteg transzplantációt megelőző kezelése (kondicionálás: nagy dózisú, supraletalis kemoterápia sugárkezeléssel vagy a nélkül). 6. Haemopoeticus őssejtek nyerése (csontvelő, perifériás vér) a donortól (autológ átültetés esetén őssejt nyerés a betegtől, ami hetekkel megelőzi a transzplantációt). 7. A haemopoeticus őssejtek transfúziója a betegbe a tartós centrális vénás kanülon át (transzplantáció).

A transzplantációt megelőző, nagy dózisú terápia (kondicionálás) egyik célja, hogy jelentős immun-suppressziót érjünk el a betegben. Allogén transzplantációnál ez azért fontos, hogy a beteg (recipiens) szervezete ne ismerje fel idegennek a donorból transzplantált sejteket, és ne indítson ellenük kilöködési reakciót. Ugyanakkor a szervezet immunológiai szempontból teljesen védtelenné válik, ezért különleges kórházi körülményeket és preventív kezelést igényel. Saját vérképzés hiányában, a beteg általában naponta kap trombocyt-, hetente vörösvérsejt-transzfúziót. Folyamatosan ellenőrizzük egy speciális szövődmény, az akut graft-versus host (GVHD) betegség jeleit figyelve. Ennek lényege, hogy a transzplantált donor eredetű sejtek között levő immunreaktív T-sejtek idegennek ismerik fel a recipiens szö-

veti antigénjeit, és ellenük immunológiai támadást indítanak. Ez az alloimmunreakció súlyos betegséget eredményezhet, melynek célszervei a nagy antigénprezentáló szövetek, mint a bőr, epeút- és bélrendszer. A GVHD késői formája a krónikus GVHD, mely állandó kezelés ellenére is évekig fennállhat.

A beteg hazabocsátása akkor lehetséges, ha a vérképzés stabil, elfogadható értékeket ad, a beteg nem, vagy ritkán szorul vérkészítmény adására, nincs infekciós vagy más szövődménye és fizikai állapota jó. A transzplantáció után ez heteket vagy hónapokat is jelenthet. Autológ transzplantáció után a felépülés sokkal rövidebb, mint allogén transzplantációt követően.

A transzplantáció, mint beavatkozás, 0–36% közötti mortalitással járhat. Az egyéves túlélési arány autológ transzplantációban eléri a 90%-ot, allogén transzplantációban 70–80% és kb. 50% az idegen donorral transzplantált betegekben (8, 10, 11). A fiatalabb kor, jobb általános állapot, kevésbé kiterjedt betegség és a betegség korai stádiumában végzett transzplantáció jobb prognózist jelent. A sikeres transzplantációhoz pszichoszociális faktorok is hozzájárulnak, amelyek fontosságát még csak most kezdjük megérteni.

Pszichoszociális kihívások és problémák a csontvelőt kapó beteg számára

A csontvelőt kapó beteg számos fizikai és pszichológiai problémával szembesül mind a kezelés, mind a sejtviisszatérés periódusában. A két leggyakoribb stresszforrást külön ki kell emelnünk. Az első és legfontosabb, hogy a csontvelő-átültetés egy örökké jelen lévő, életet veszélyeztető betegség általános képzetébe ágyazódik bele. Ehhez hozzájárul, hogy a kezelés, azaz a csontvelő-transzplantáció maga is jelentős halálozási rizikóval jár. A csontvelő-átültetés siettetheti a beteg halálát a hagyományos, vagy az alternatív kezelésekhöz képest. Nagy és nehezen feloldható probléma, hogy a csontvelő-transzplantáció sikeressége, ami az alapbetegség teljes megszüntetését illeti, teljes bizonyossággal nem garantálható. A bizonytalanságok összetett volta vezet ahhoz a folyton jelen lévő, életet fenyegető stressz-szituációhoz, amiben a beteg, a családtagok, a donorok és a kezelést végző személyzet él.

A második lényeges stresszforrás, hogy a csontvelő-átültetés ismerten a legagresszívabb kezelési forma, mely olyan nagy dóziszú kemoterápiából vagy kemo- és radioterápiából áll (helyi vagy egésztest-besugárzás), mely a csontvelői sejtek teljes elpusztítását eredményezi (aplasia). A kezelést kísérő akut vagy hosszú távon kialakuló mellékhatások, mint hányinger, hányás, teljes hajvesztés (alopecia), gyengeség, ismert stressztényezők. A csontvelői aplasia miatt a beteg egyéb kezelésekre is szorul, melyeknek megvan a saját akut vagy krónikus mellékhatásuk, az enyhe diszkomfortérzéstől a fájdalomig, mely sokszor lélekölő és szinte elviselhetetlen. A csontvelő recipiensnek sokszor a fizikai stresszfaktorok sokaságát kell elviselnie olyan felfokozott pszichés stresszállapotban, amit az örökké jelen lévő bizonytalanság és életveszély okoz.

A csontvelő-átültetés stádiumai és a kísérő lélektani reakciók

Amint a transzplantáció folyamatát a beteg megismeri, számos jól előre látható kérdéssel és nehézséggel szembesül. A kezelés stádiumait ugyancsak jól előre látható fizikai és lélektani stresszhatások kísérik. A transzplantáció e klinikai stádiumaival már többen foglalkoztak (1, 5). Öt különböző stádiumot

különítenek el: 1. Döntés a transzplantáció elfogadásáról. 2. A transzplantáció folyamata. 3. Transzplantáció utáni kórházi időszak. 4. Hazabocsátás és korai javulási időszak. 5. Hosszú távú regeneráció. A 2. táblázat foglalja össze a stádiumokkal kapcsolatos fontosabb pszichológiai történéseket.

Döntés a transzplantáció elfogadásáról

A transzplantációval kapcsolatos döntés meghozatala extrém stresszhatást jelent a legtöbb beteg számára (vagy kicsi gyermek esetében a szülő számára), mivel mind a betegség gyógyulása, mind a hosszú távú betegségmentes túlélés valószínűsége bizonytalan. Egyes esetekben a betegnek már van tapasztalata a nagy dóziszú kemoterápiával kapcsolatos mellékhatásokról. A beteg szembesül azzal a lehetőséggel is, hogy a halál hamarabb bekövetkezhet, mint a hagyományos kezelés mellett, vagy kezelés nélkül. Mindezek ismeretében meglepő, hogy milyen kevés tanulmány foglalkozik ezzel a kérdéssel, és a legtöbb kutatás csak az elfogadó nyilatkozat körüli stressztényezőkre koncentrálnak. A felvilágosítás utáni beleegyezés (informed consent) már csak az utolsó lépése ennek a szívvel-lelket gyöttrő folyamatnak.

A transzplantáció felvetése. A transzplantáció, mint kezelési lehetőség, legtöbbször mind a kezelőorvosban, mind a betegben felmerül. A transzplantáció felajánlásához a kezelőorvos napra kész felkészültsége elengedhetetlen. A kezelőorvos bizonytalansága vagy

2. táblázat: A csontvelő-átültetéshez szorosan hozzátartozó pszichológiai és szociális lépcsőfokok

Stádium	Problémakör
I. Döntés a transzplantáció elfogadásáról	<i>Aktív döntéshozás.</i> Szembesülés a halál lehetőségével A kezelés kimenetelének bizonytalansága; alternatív terápia? Financiális kérdések, keresetkiesés Pszichoszociális megmérettetés Beleegyezési nyilatkozatok. Kimerültség, depresszió, fáradékonyság
II. A transzplantáció folyamata	<i>Agresszív kezelés, aplázia</i> Akut mellékhatások elfogadása Adaptáció az izolációhoz és a kórházi rutinhoz Az erkölcs és a remény fenntartása Szembesülés szokatlan kezelésekkal (egésztest besugárzás) Eltávolodás a családtól, barátoktól Megváltozott külső – gyógyszerek mellékhatásai, Hickmann katéter
III. A transzplantáció utáni kórházi időszak	<i>Figyelő várakozás.</i> Várakozás a sejtek újra-megjelenésére (engraftment) Fokozott pszichés és emocionális sérülékenység Az izoláció fárasztó elemeivel való harc Életveszélyes szövödmények elviselése Akut pszichológiai tünetek Elbátortalanodás
IV. Hazabocsátás és korai javulási időszak	<i>Kikerülés a közeli orvosi környezetből</i> A közeli orvosi környezet hiányának megoldása, idegen egészségügyi segítők megjelenése (pl. lelki tanácsadás) Gyakori orvosi ellenőrzés, az újrafelvétel, és a visszaesés stressz helyzetei Beilleszkedés a reális szociális szerepekbe (szülő, hitves vagy élettárs) Váratlan fejlemény (súlyos testi leromlás) Frustráció, depresszív tünetek, harag. Önellátás és önálló gyógyszerelés
V. Hosszú távú regeneráció	<i>A normál élethez való alkalmazkodás</i> Az értékes szerepek teljes visszatérése Transzplantációval kapcsolatos veszteségek elfogadása (pl. fertilitás elvesztése) Munkába állás A távoli mellékhatások (katarakta, másodlagos daganatok) lehetőségének és realitásának elfogadása A nem-beteg állapot elfogadása

nem megfelelő ismeretei miatt a beteg helytelenül optimista információkat kaphat, vagy ellenkezőleg, nem, vagy későn kerül transzplantációra. A kezelőorvos felelősségét tovább növeli, amikor a transzplantációt, mint „utolsó lehetőség”-et ajánlja fel, azaz, mint a beteg egyetlen reményét a gyógyulásra. Ebben az esetben mind a beteg, mind a családtagok könnyen elfogadják a transzplantációt, de közben elutasítják az esetleges további gyógyító kezelést. Ez a hozzáállás némileg változik, amikor a transzplantációs munkacsoport egyik tagja részletesen bemutatja a beavatkozás előnyeit és hátrányait (15, 16, 17).

A transzplantációra jelöltek kiválasztása. A transzplantációra jelölt beteg alkalmasságát igazoló kötelező vizsgálatok számos pszichoszociális szempontot is magukban foglalnak. A pszichés problémák jelentősége és értékelése transzplantáló centrumokként változik. A transzplantátoroknak elsősorban a pszichiátriai betegségekre, meglévő szociális vagy vallási problémára, magatartási zavarokra, az együttműködés esetleges hiányára, alkoholfogyasztásra, dohányzásra és drog használatra kell koncentrálniuk. A centrumok gyakorlata ezen a téren azonban kicsi, ezért hazai szinten további adatgyűjtés és kiértékelés szükséges.

A transzplantáció elfogadása és a beleegyezés. A transzplantáció elfogadása a beteg számára olyan döntéshozatali helyzet, melyben több lehetséges pszichés válaszreakció merülhet fel: 1. ambivalencia érzése szorongásokkal, 2. azonnali elfogadás, valójában a lehetséges felmerülő problémák tagadásával és 3. a visszautasítás. Az ambivalencia – vagyis az ellentétes érzelmek megjelenése – és a szorongás a helyzet reálitásának következtében természetes pszichés válasz a beteg részéről. Egyrészt tisztában van azzal, hogy a transzplantáció az egyetlen kiút a betegségéből, másrészt olyan veszélyekről és kockázatokról hall, melyek félelmet és kétségbeesést keltenek. Különösen fokozottan jelentkezik ez a reakció abban a helyzetben, amikor a betegnek igazi betegségtudata nincs, mert tünetei nincsenek, tehát át kell élnie, hogy a transzplantáció lesz az a folyamat, amiben nagyon beteggé is válhat, és életveszélyes állapotba is kerülhet. Ha a betegségtudattal együttjáró szenvedésnyomás nem számottevő, akkor az értelmi eszközökkel, tehát kognitív módon megközelíthető döntést az ellentétes érzelmi reakció megjelenése nehezíti. Azzal a ténnyel kell szembenéznie, hogy a lehetséges gyógyulása felé vezető kezelés válhat számára veszélyeztetővé.

A felvilágosítás utáni beleegyezés látszólag önkéntes döntési lehetőséget ad a betegnek a transzplantáció elfogadásával kapcsolatban. A beteg minden kérdésére választ kap, amit a családtagokkal megbeszélve általában újabb beszélgetések követnek, elősegítve a döntést. A csontvelő-átültetés folyamatának bemutatása szóban, videofelvételen és a transzplantációs egység bemutatása révén történik. A klinikai gyakorlat szerint azonban kifejezett pszichés kétségbeesést jelent a beteg számára, amikor mérlegelni kénytelen a transzplantáció előnyeit és hátrányait és meg kell hoznia a döntést. Ez a pszichés krízishelyzet nem meglepő. A beleegyező nyilatkozatok általában hosszan taglalják a lehetsé-

ges mellékhatásokat, életveszélyes helyzeteket és a legracionálisabb felnőtt is bizonytalanná válik az elfogadást illetően. A betegek jelentős része ezért negatív élményként éli meg a döntési szituációt, pedig nem maga a beleegyezési folyamat az oka a lelki gyötrődésnek, hanem az a potenciális veszélyhelyzet, amit a beleegyezés teremt.

Ha a fatális betegségben szenvedők számára a csontvelő-átültetés valóban az utolsó lehetőség a gyógyulásra, ez általában megkönnyíti a döntést. Ha nincs választási lehetőség, „nincs más választásom”, könnyebb elfogadni a transzplantációt. Ma, amikor a betegség korai stádiumában végezzük a transzplantációt, a választás nem könnyű: egyes betegségeken a hagyományos kezelési eredmények hosszú távon nem sokkal rosszabbak, mint a csontvelő-átültetés eredményei. Emellett a rövid távú fenyegető veszélyek ismerete a transzplantációnál, szemben a közvetlen életveszéllyel nem járó kezelésekkkel, súlyos stressz-szituációt teremt. Irodalmi adatok és saját tapasztalat alapján is ismerjük azonban, hogy nem könnyű felvállalni a gyógyulás reményében az élet megrövidülését jelentő transzplantációs komplikációk valószínűségét akkor, amikor a beteg hosszabban élhet, bár romló állapotban és súlyosbodó betegséggel, ha a hagyományos kezelést választja (6, 9, 12). Egyes esetekben az élet minőségét (quality of life) és az élet hosszát állítja szembe a beteg a kétféle kezelés közötti döntés során. Feldolgozások azt bizonyítják, hogy a betegek többsége a sikeres esetben jobb életminőséget biztosító, de rövid távon nagyobb kockázattal járó transzplantációt választja.

A visszautasítás jóval ritkábban tapasztalható reakció. Ebben az esetben a várható nehézségek, fájdalmak és veszélyek olyannyira elrettentőek, vagy annyira össze nem egyeztethetőek a beteg aktuális tünetmentes állapotával, hogy ellenállást váltanak ki. Előfordul, hogy már a transzplantáció folyamán halljuk, hogy „ha tudtam volna, nem vállaltam volna”, vagyis a betegek egy része, mintegy utólagos ráismerésként mondja ki, amit lehetséges, hogy már korábban is megfogalmazott.

Annak ellenére, hogy sokszor a beteg rendelkezésére több hét, vagy hónap áll, hogy foglalkozzon a transzplantáció lehetőségével, számíthatunk rá, hogy az aktuális döntés mindig ugyanolyan nehéz a számára.

A transzplantáció folyamata

Az izoláció. A nyitott kórházi osztályos elhelyezéshez képest, ahonnan a betegek beérkeznek, a steril kórteremben (steril boks) megtapasztalt izoláció az első traumatikus epizód. A steril boks, ahol heteket, sőt hónapokat eltöltenek, olyan egyágas kórházi szoba, ahol zsiliprendszer és csíramentes légszűrővel biztosított, és steril öltözék viselése (maszk, sapka, kesztyű, steril ruha) kötelező. A látogatók csak az üvegajtón keresztül láthatják a beteget, bemenni, közvetlenül beszélni vele, vagy megérinteni nem lehet. Az extrém szituáció, amit a betegek megélnék, valójában a kommunikációs csatornák erős szűkülése. A verbális csatorna nem teljes, hiszen csak a han-

got hallja a beteg, míg a metakommunikációban tisztán csak a szemek kontaktusa marad meg, a többit elfedi, módosítja a védőöltözet. A steril boksban a hallott információkat így a szemkontaktus, és a kezelők részéről tudattalanul felerősödött gesztikuláció egészíti ki. A betegek ennél több kommunikációra vágyának, így előfordul, hogy az orvost nehezen engedik ki a kórteremből, újabb és újabb kérdésekkel tartják vissza, vagy olyan módon válaszolnak, amire a kezelőorvos áll meg még az ajtóban is.

Az izoláció további következménye a szorongás megjelenése. A hosszú egyedüllet és a fenyegető szorongások szinte folyamatos elviselése komoly terheket jelent. A jól integrált, érett személyiségű beteg esetében is észlelhető néha, hogy az orvosok és a nővérek közül kiválasztódik valaki, aki sokkal fontosabbá kezd válni, a beteg mintegy tőle várja a megnyugtató, szeretettel, törődést, figyelmet és külön gondoskodást. Az ilyen kapcsolatok kialakulása sokkal nehezebb problémát jelent éretlenebb, differenciálatlanabb személyiségű betegben, mert olyan érzelmeket képes gerjeszteni, amivel megosztja a személyzetet, és indulatokat szít maga körül.

A kondicionálás. Ez a kezelési folyamat arra szolgál, hogy alkalmassá tegyük a beteg szervezetét a donor csontvelő befogadására.

A steril boksban lévő beteg számára a kondicionálás általában nem ismeretlen folyamat, sokan már kaptak megelőzően is sugár- vagy kemoterápiát. Mindezek ellenére az izolált körülmények közötti kezelés szokatlan reakciókat, szorongást, halálfélelmet, fóbias tüneteket stb. indíthat el. A transzplantációnak ez a fájsa a nagy dózisu kemoterápiával kezdődik, amit esetenként egésztest-besugárással kombinálunk. A kezelés (kondicionálás) 3–10 napos periódus alatt zajlik le. A kondicionálás akut mellékhatásai, a hányinger, hányás, teljes hajvesztés, hasmenés, gyengeség és fájdalmas fekélyek a szájbán általában a leggondosabb kiegészítő kezelés mellett is súlyosak.

A 0. nap. Attól függően, hogy autológ vagy allogén transzplantáció zajlik, a betegekben változó pszichés reakciók észlelhetők. A csontvelő transzplantációjának a ténye általában már vágyott epizód, sokszor úgy érzik, hogy megkezdik a haladást a gyógyulás felé, beindul az a folyamat, ami miatt eddig szenvedtek.

Az allogén átültetés családtag vagy idegen donor csontvelőjével történik, és több rizikófaktort jelent, mint a saját sejtek visszaadása, vagyis az autológ átültetés. Ezt általában az autológ módon transzplantált betegek szokták megnyugtató tényként megélni, de ugyanilyen kognitív disszonancia figyelhető meg az allogén átültetés esetén is, nevezetesen, hogy ebben az esetben viszont a csontvelő egy egészséges emberből származik.

Az idegen donor képe, mivel teljesen titkos az adományozó kiléte, csak a nemzetiségre és a nemre korlátozódik, egyfajta fantomként, tudattalan tárgykapcsolatot alkot a betegben, és idealizálttá válik. Miután a transzplantált csontvelő jól működő, egészséges sejteket tartalmaz és ezt megnyugtatóképpen a beteggel közöljük, kialakul a teljesen idealizált jó tárgy, ami megmenti a beteg életét.

A családi donorról történt transzplantáció általában megnyugtató a beteg számára. Jellemző reakció a beteg aggodalma a családtaggal kapcsolatban, mintha a hozzátartozó lenne beteg és nem fordítva. A hála a csontvelőért általában szorosabbra fűzi érzelmi szálakat a donor és a recipiens között.

Az autológ átültetés viszont ambivalens pszichés reakciókat képezhet. Egyfelől látszólag az allogén esethez viszonyítva kevesebb szorongást kelt, mert a saját sejteit kapja vissza, másrészt viszont, ha a betegséget úgy fogalmazzuk meg, mint saját testében kialakult rossz működést, a termelő szorongások arról árulkodnak, hogy a beteg sejtek elpusztítása nem teljes bizonyosság, a visszaültetett jó ismét rosszá válhat.

A transzplantáció utáni kórházi időszak

Aplasia és megtapadás (engraftment). Ebben az időszakban a betegek, noha a felszínen nyugodtnak tűnnek, valójában komoly szorongásokat élnek át, és aggodnak a sejtek megjelenése miatt. A csontvelői sejtek transzplantációja a figyelő várakozás, a testi és lelki sebezhetőség időszaka. A transzplantáló munkacsoport (team) pozitív magatartása, az állandó bátorítás, a legkisebb javulás tudatása a beteggel mind hozzájárulnak ahhoz, hogy a beteg bizalma ne csökkenjen és magatartása pozitív, várakozó legyen. Ebben fontos a pszichológus és több centrumban a szociális munkás segítségével is, ha a beteg ezt elfogadja. Az aplasia periódusában a beteg immunológiailag teljesen védetlen, ezért különösen fogékony az életet veszélyeztető fertőző ágensekkel szemben. A transzplantáció után néhány hétig ezért a beteg folyamatosan monitorozunk kell a donorsejtek megtapadása (engraftment) és az immunfunkciók visszatérése irányában. Amennyiben a transzplantáció előtti kezelés mellékhatásai elmúltak és nincs jelentős szövődmény, viszonylagos eseménytelen periódus következik. A gyengeség és fáradékonyság ugyan gyakori panasz, mégis a beteg egészen jó lelki állapotban van.

Szövődmények. Amennyiben azonban az előre ismertett életveszélyes szövődmények bármelyike fellép, a beteg lelkileg azonnal visszaesik és szorongás, depresszió lép fel. A fertőzőes szövődmények vagy a GVHD olyan erősen igénybe veszi a személyiség kapacitásait, hogy sok esetben ez pszichotikus széteséssel fenyeget. Különösen nehéz az inaktív, tehetetlen állapotot feldolgozni, amikor egyre inkább a személyzetre vannak szorulva és ez sokszor dühöt, elkeseredést indukál. A komplikáció egyben – mint egy jó barométer – jelzi a kórházi tartózkodás hosszúságát is. A hosszú kórházi tartózkodás egyértelműen demoralizáló, különösen, ha a hazabocsátási dátum folyton tolódik. A legtöbb beteg a várható hazabocsátási idő tolására egyértelműen depresszióval és letargiával válaszol. Más betegek ingerültek és agitáltak lesznek, állítva, hogy nem képesek tovább elviselni a kórházi tartózkodást, és ragaszkodnak hazabocsátásukhoz.

A pszichoszociális problémákon túlmenően a betegek tudatzavarokkal is küszködhetnek: delírium-epizódok, hallucinációk, öntudatlanság, memóriaza-

varok, hangulatváltozások, ítélőképesség-változás, alvászavarok. Ezeknek a tüneteknek a hátterében a központi idegrendszerre ható szerek (szteroid, ciklosporin A stb.), az akut GVHD következtében kialakult máj- és vesefunkciós zavarok állhatnak, de számos más etiológiai faktor is felmerülhet.

Hazabocsátás és korai javulási időszak

A hazabocsáthatóság különböző tényezők alapján ítéltető meg: a transzplantáció utáni fehérvérsejtszám működő csontvelőt és immunrendszert jelez; ritkán szorul vörösvérsejt vagy trombocytá adására; akut GVHD nincs vagy kezelése megoldott; infekció nincs; a beteg rendszeren táplálkozik, sétál, erőnléte megfelelő; nincs semmilyen lényeges komplikáció. Magyarországon a beteg otthonába távozik, de számos országban először egy, a kórházhoz közeli szállodában helyezik el, és járó betegként végzik el a szükséges vizsgálatokat és ellenőrzéseket. A transzplantáció után változó ideig – fiataloknál rövidebb, idősebbeknél hosszabb – gyakori ambuláns ellenőrzés szükséges.

A hazabocsátás egy hosszú, az életbe újraintegráló folyamat kezdete. Ennek kritikus periódusa a kezelőszemélyzettől és a biztonságot nyújtó környezettől való megválás. Annak ellenére, hogy ez pozitív mérőföldkő a beteg életében, legtöbbször szorongással és halálfélelemmel élnek meg. Biztonságot jelent, ha a lakóhely a kórház közelében, vagy könnyen elérhető helyen van. Hazatérés után a beteg fél-egy évig továbbra is gyenge, fáradékony. Frusztráció, depresszió, harag lehet az állandó gyengeség és fáradékonyság eredménye. Családtagok és barátok is kiválthatják ezeket az érzéseket, ha alábecsülik a lábadozási periódus nehézségeit. Az előírások elleni lázadkozás mindig jobban kezelhető, mint a motiváció hiánya. Előfordul, hogy a beteg otthon is izolálódik, és olyan állapotba kerül, mintha a hajdani steril körülményeket üvegbúráként maga körül megtartaná. Megharcolt a gyógyulásért, mégsem tud teljes életet élni, visszakapta az életét, látszólag mégsem tud vele mit kezdeni. Ilyen esetekben feltétlenül pszichoterápiás segítséget kell a számára nyújtani, mert állapota azt jelzi, hogy képtelen megbirkózni a betegség és a transzplantáció következményeivel.

Hosszú távú regeneráció

A hosszú távú, sikeres regeneráció egyik feltétele a betegségmentesség, a pszichológiai státus visszatérése a betegség előtti szintre, az élet értékes szerepeinek és feladatainak újakezdése. Ez a folyamat évekig eltarthat. A visszatérést nehezíthetik a transzplantációt követő problémák, mint bizonyos kezelések után a gyermeknemzés vagy teherbeesés képtelensége (sterilitás), krónikus GVHD, késői szövődmények (pl. szürkehályog) kialakulása, gyengeség, fáradékonyság. A humán lélek egyik nagyszerűsége azonban, hogy a fenti problémák ellenére a legtöbb beteg úgy éli meg ezt a periódust, hogy visszatért a normális életvitelhez, hiszen megszabadult nyomasztó, az életét veszélyeztető alapbetegségétől.

Ki kell emelni, hogy a transzplantáció nemcsak negatív élményeket jelent. Egy ilyen folyamatot átélve az erkölcsi értékrend feltétlenül megváltozik: nő az önbecsülés, javul az értékrend és tájékozódás az életben, nő a megértés és könyörületesség érzése, javul a családi és szociális kapcsolat, újraéled a hűség és a becsület jelentősége. Tehát a transzplantáció után a beteg sok szempontból megváltozik, nem tér vissza szimplán a betegség előtti „status quo” és valóban nem lesz többé ugyanaz, mint a betegség előtt volt.

A donorral kapcsolatos kérdések

A csontvelő-donációval kapcsolatos kritikus pszichológiai kérdések a fizikai és pszichés alkalmasságot érintik, melyek egyik fontos faktora a motiváció megértése. Sokan úgy gondolják, hogy nincs lényeges különbség a véradó, a szervet adó rokon donor és a csontvelő-donáció között. A különbségek azonban igen jelentősek: például a csontvelő-donáció sokkal nagyobb szintű elkötelezettséget és rizikót jelent, mint a véradás vagy szervadományozás. A donorok kérdésével régóta foglalkoznak és minden csontvelő-transzplantációval foglalkozó kongresszuson egyik kiemelt terület (2, 3, 16, 20, 21).

A csontvelővétel általában általános anesztéziában történik. Ilyenkor az altatással kapcsolatos mellékhatásokkal, szövődményekkel találkozhatunk. A beavatkozás rizikója megegyezik az altatás, mint folyamat rizikójával, a halálozás valószínűsége rendkívül kicsi. Saját gyakorlatunkban gerincvelői (spinalis) anesztéziában végezzük a csontvelővételt, és semmilyen, külön kórházi kezelést igénylő szövődményt nem észleltünk. A csontvelővétel mellett a sejtek gyűjtése történhet a perifériás vérből aferezis révén is, ami szintén csak minimális kockázatot jelent.

A csontvelőadás a donor számára veszélyt nem jelent, kivéve a beavatkozás minimális rizikóját. A donor védelme a donáció során kiemelt feladat. A csontvelővétel során a donortól vérral keveredett csontvelőt veszünk, ezért a beavatkozás alatt transzfúzióra szorul. Ehhez a saját, korábban levett és tárolt vörösvérsejt-készítményét kapja vissza. Az elvesztett csontvelői sejtek szervezeten belüli pótlása gyors, de a vérképzést elősegítő vaskészítményt és vitaminokat is adunk. Nemzetközi szinten kérdőíves felméréseket végeztek annak felderítésére, hogyan éli meg a donor a beavatkozást (16, 21). A beleegyezés a donációba, a felvilágosítás utáni beleegyező nyilatkozat aláírása mérsékelt stresszt jelentő esemény. Egy-két héttel a donáció után megkérdezve, a donorok kb. fele számolt be a csontvelőadásakor észlelt szorongásról, félelemlről, saját egészsége iránti aggodásról. Mindemellett, a csontvelőadás egyértelműen életet mentő beavatkozás, ezért megeléje fel-emelő, pozitív élményt jelent. Előfordul azonban, hogy a donor ambivalens, fél, de ezt nyíltan nem meri felvállalni az erkölcsi elítélés miatt, és különböző szomatikus „kifogásokat” keres. A donort nem szabad sem direkt, sem indirekt módon presszionál-

ni a donációra. Kivételesen ritka azonban, hogy a testvér, vagy más családtag a halálos veszélyben lévő betegnek ne nyújtana segítséget.

Családi donor híján idegen donor keresés indul először az önkéntes csontvelődonorokból álló hazai donorlistán, majd a keresés folytatódik az európai és nemzetközi donorlista segítségével. A donorok száma jelzi, hogy mennyire motiváltak az emberek mások megsegítésében, és mennyire fontos saját erkölcsi megítélésük. A nem rokon donorok esetében is a csontvelőadás a donor belső motivációját jelenti a jóra, empátiára és segítőkészségre (16, 21). A női donorok hozzáállása a csontvelőadáshoz sokkal több lélektani motivációval párosul. A szimpla segítségtől a legmagasztosabb érzésekig megtalálható a motiváció skálája. A nem rokon transzplantációknál a donor és a beteg nem ismerik egymást. Így elkerülhető „a túlélő bűnössége” érzés, amit a beteg halálakor élhet meg a donor. A gyászérzés azonban általános, pedig sohasem látta a beteget, akinek csontvelőt adott.

A csontvelőadáskor súlyos komplikációk nincsenek, vagy elhanyagolhatóak, mégis úgy tűnik, alábecsüljük azokat a pszichés történéseket, melyek a donorban lejátszódnak. Több figyelmet kellene fordítani a donorokra, és hiányoznak a megfelelő nemzetközi felmérések is. A donor ugyanúgy igényelhet pszichés segítséget, mint a beteg, ha nincs elég önálló pozitív motivációja a donációhoz.

Összefoglaló megjegyzések

A csontvelő-transzplantáció egy életet veszélyeztető alapbetegség sok, akár életveszélyt is hordozó szövődémmel járó kezelési formája. Ezt a kezelést a fizikai és pszichológiai betegségtünetek sokasága kíséri. A fizikai állapot javítására tett erőfeszítések, a mellékhatások megelőzése és hatékony kezelése nagyon sokban hozzájárultak a transzplantációk eredményességének javulásához. A betegek pszichológiai állapotának felmérése, a pszichés betegségek felismerése és kezelése további javulást eredményezhet. E munkában a felnőtt betegekkel és donorokkal foglalkoztunk. Szükség van azonban a gyermek betegek és szüleik, valamint mind a felnőttkori-, mind a gyermekkori-transzplantációk esetében az ápolószemélyzet és a kezelőorvosok pszichés teherviselésének és teherbírásának felmérésére, valamint a segítségnyújtás lehetőségeinek megtalálására.

Megjegyzés: Tari Annamária pszichológus több mint 3 éven át dolgozott az OHII-ben konzíliáriusként, és létrehozta a pszicho-onkológiai munkacsoportot.

Köszönetnyilvánítás: Pálóczi Katalin dr. köszönettel tartozik prof. Petrányi Győzőnek az OHII volt főigazgatójának a transzplantáció mindenkor támogatásáért, Kelemen End-

re professzornak a szakmai irányításért, Dénes Róbert főorvosnak a transzplantációs részleg vezetéséért, Barta Anikó dr. (jelenlegi részlegvezető), Lengyel Lilla dr., Sipos Andrea dr. Torbágyi Éva dr., munkatársaknak, hogy 10 éven át segítették az osztályvezetői munkát. Köszönetet illeti az osztály minden dolgozóját, hogy lelkiismeretes, önfeláldozó munkájukkal hozzájárultak a betegek gyógyulásához.

Ezt a munkát az NKFP 1/024/2001 pályázat támogatta.

IRODALOM: 1. Andrikowski, M. A., McQuellon, R. P.: Psychological issues in hematopoietic cell transplantation. In Hematopoietic cell transplantation (2nd ed.). Szerk.: Thomas, E. D., Blume, K. G., Forman, S. J. Blackwell, Malden (USA). 1999, 398-406 old. – 2. Armitage, J. O.: Bone marrow transplantation. N. Engl. J. Med., 1994, 330, 827-838. – 3. Auquier, P., Macquart-Moulin, G., Moatti, J. P. és mtsai: Comparison of anxiety, pain and discomfort in two procedures of hematopoietic stem cell collection: Leukopheresis and bone marrow harvest. Bone Marrow Transplant., 1995, 16, 541-547. – 4. Bortin, M. M., Horowitz, M. M., Rimm, A. A.: Increasing utilization of allogeneic bone marrow transplantation: results of the 1988-1990 survey. Ann. Intern. Med., 1992, 116, 505-512. – 5. Brown, H. N., Kelly, M. J.: Stages of bone marrow transplantation: A psychiatric perspective. Psychosom. Med., 1976, 38, 439-446. – 6. Chauvenet, A. R., Smith, N. M.: Referral of pediatric oncology patients for marrow transplantation and the process of informed consent. Med. Pediatr. Oncol., 1988, 16, 40-44. – 7. Gatti, R. A., Meuwissen, H. J., Allen, H. D. és mtsai: Immunological reconstitution of sex-linked lymphogenic immunological deficiency. Lancet 1968, 2, 1366-1369. – 8. Horowitz M. M.: The IBMTR/ABMTR millennium slide issue. IBMTR/ABMTR Newsletter, 2000, 7, 1-12. – 9. Keogh, F., O'Riordan, J., McNamara, C. és mtsai: Psychosocial adaptation of patients and families following bone marrow transplantation: a prospective, longitudinal study. Bone Marrow Transplant., 1998, 22, 905-911. – 10. Marks, D. I., Cullis, J. O., Ward, K. N. és mtsai: Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia using sibling and volunteer unrelated donors: a comparison of complications in the first 2 years. Ann. Intern. Med., 1993, 119, 207-214. – 11. McGlave, P., Bartsch, G., Anasetti, C. és mtsai: Unrelated donor marrow transplantation therapy for chronic myelogenous leukemia: initial experience of the National Marrow Donor Program. Blood, 1993, 81, 543-550. – 12. McQuellon, R. P., Muss, H. B., Hoffman, S. L. és mtsai: Patient preferences for treatment of metastatic breast cancer: A study of woman with early-stage breast cancer. J. Clin. Oncol., 1995, 13, 858-868. – 13. Pálóczi K.: A haemopoieticus őssejtek átültetését kondicionáló kezelések malignus hematológiai betegségekben. LAM 1998, 8, 326-333. – 14. Pálóczi, K.: Immune reconstitution: an important component of a successful allogeneic transplantation. Immunology Letters, 2000, 74, 177-181. – 15. Riskó Á.: Onkológiai betegek pszichoszociális rehabilitációja. In Orvosi rehabilitáció. Szerk.: Katona, F., Siegler, J. Medicina, Budapest. 1999, 163-166 old. – 16. Simmons, R. G., Schimmel, M., Butterworth, V. A.: The self-image of unrelated bone marrow donors. J. Health Soc. Behav., 1993, 34, 285-301. – 17. Tari A.: Ha a vérem beteg... Analitikusan orientált pszichoterápiás munka leukémiás betegekkel. Animula, Budapest. 1999, 124-131. old. – 18. Thomas, E. D., Loche, H. L. Jr., Lu, W. C., Ferrebee, J. W.: Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. N. Engl. J. Med., 1957, 257, 491-496. – 19. Thomas, E. D.: The evolution of the scientific foundation of marrow transplantation based on human studies. In Bone Marrow Transplantation. Szerk.: Forman, S. J., Blume, K. G., Thomas, E. D. Blackwell, Boston. 1994, 12-15 old. – 20. Thomas, E. D., Blume, K. G., Forman, S. J.: Hematopoietic cell transplantation (2nd ed.) Blackwell, Malden (USA). 1999. – 21. Thomas, E. D.: Does bone marrow transplantation confer a normal life span? N. Engl. J. Med., 1999, 341, 50-51.

(Pálóczi Katalin dr., Budapest, Pf. 424. 1519)

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

Szkrjabin

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ

könyveiből



Belgyógyászati ultrahangdiagnosztika

Szerkesztette: Dr. Szebeni Ágnes

Második, átdolgozott és bővített kiadás

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

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

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

Czuriga István

Szívinfartus utáni szekunder prevenció

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

Az angiotenzin II-receptor-gátlás elméleti háttere és klinikofarmakológiai sajátosságai

Winkler Gábor dr.¹, Jermendy György dr.² és Matos Lajos dr.³

Fővárosi Szent János Kórház II. Belosztály (osztályvezető: Winkler Gábor dr.)¹

Fővárosi Bajcsy Zsilinszky Kórház III. Belosztály (osztályvezető: Jermendy György dr.)²

Kardiológiai Szakrendelés (osztályvezető: Jánosi András dr.)³

Az angiotenzin-(II-) receptor- (1-) antagonisták elsődlegesen a hipertónia kezelésének eszközei, a szöveti renin-angiotenzin rendszer (RAS) szerepének felismerésével azonban mára klinikai jelentőségük felértékelődött, s alkalmazásuk tágabb értelmezést nyert. A munka ezen új adatok összefoglalását tűzte ki célul. A szerzők áttekintik a RAS legfontosabb élet- és kórtani vonatkozásait, s a hazai forgalomban lévő angiotenzinreceptor-antagonista gyógyszerek farmakokinetikai tulajdonságait, kitérve a konvertáló enzim gátlás és az angiotenzinreceptor-blokkolás potenciálisan eltérő hatásaira is.

Kulcsszavak: renin-angiotenzin rendszer, angiotenzinreceptor-antagonisták, farmakokinetika

Theoretical background of the angiotensin receptor blockade and its clinicopharmacological relations. The angiotensin (II) receptor (1) blockers are known first of all as antihypertensive drugs, however, due to the role of the tissue renin-angiotensin system (RAS) in different pathological conditions, their clinical importance became more pronounced and are at present more widely used. The article gives an overview of the recent knowledge in this field. Beside of summarizing physiological and the most important pathophysiological aspects of the RAS, as well as pharmacokinetic properties of the different angiotensin receptor blocker drugs used at present in Hungary, the potential differences in blocking of the converting enzyme and the angiotensin II receptors are also reviewed.

Key words: renin-angiotensin system, angiotensin receptor blockers, pharmacokinetics

A renin-angiotenzin rendszer (RAS) felfedezése, a vérnyomás szabályozásában való részvételének megismerése, majd gyógyszeres befolyásolásának terápiás eszköztárbá állítása áttörést hozott a hipertónia kezelésében. A szöveti RAS létezésének és szerepének tisztázásával új utak nyíltak a szívelégtelenség terápiája és megelőzése terén is (13). E rendszer élettanának és kórfolyamatokban játszott szerepének feltárása, valamint egy újabb gyógyszer csoport, az angiotenzin (A) II-receptor- (R-) blokkolók (B) klinikai gyakorlatba állítása újabb kérdéseket hozott felszínre: konvertáló enzim gátlók (ACEI), illetve ARB-k alternatív alkalmazása, vagy meghatá-

rozott indikációk szerint inkább az egyik vagy a másik adása; az egyes készítmények előnye, hátránya stb. S bár a hazai irodalomban időről időre jelentek meg a témával foglalkozó közlemények (1, 9, 11, 18), érdemesnek látszik a kérdéskört jelen ismereteink alapján újra összefoglalni.

A renin-angiotenzin rendszer felépítése és szerepe a vérnyomás szabályozásában

Mai ismereteink szerint a RAS-nak két, egymással funkcionális kapcsolatban álló, de független felépítésű rendszere van jelen a szervezetben, az endokrin természetű „klasszikus” és a helyi hatású szöveti RAS, amely utóbbit szabályozó mechanizmusainak érvényesülése folytán – a szöveti RAS szinonimájaként – auto-/parakrin RAS-ként is említene (13). A szöveti RAS termelődése szempontjából kitüntetett jelentőségű az endothel, a myocardium, az agy, más összefüggései – a metabolikus szindróma patogenezisével való kapcsolatai – folytán a zsírszövet, komponensei azonban a szervezet legtöbb szövetében kimutathatók (3, 5, 14, 17).

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Rövidítések: ACE = angiotenzin konvertáló enzim; ACEI = ACE-inhibitor; ANP = pitvari natriuretikus peptid; A = angiotenzin; ARB: angiotenzin- (II-) receptor-gátló; BNP = agyi natriuretikus peptid; cGMP = ciklikus guanozin-monofoszfát; CNP = C típusú natriuretikus peptid; CYP = citokrom P-450 enzimrendszer; DAG = diacilglicerín; GnRH = gonadotropin releasing hormon; IP₃ = inozitol-trifoszfát; IRS-1: inzulinreceptor szubsztrát-1; JAK = Janus-kináz; JNK = c-jun aminoterminalis kináz; kD = kilodalton; MAP = mitogénaktivált kináz; NO = nitrogén-monoxid; PAI-1 = plazminogénaktivátor-inhibitor-1; PKC = proteinkináz-C; R = receptor; RAS = renin-angiotenzin rendszer; STAT = signal transducer and activator of transcription (jelátviteli mechanizmus)

1. táblázat: Az angiotenzin receptorok (AR) főbb jellemzői (3, 9, 14, 16)

Receptortípus	AR-1	AR-2	AR-4	Egyéb receptorok*
Endogén ligand	A-II A-III	A-II A-III (?)	A-III (?) A-IV (?)	?
Szelektív agonista	L 16 23 L 16 34 91	13 CGP 42 112	ez idő szerint nem ismert	
Szelektív antagonistá	„sartanok”	PD 12 33 19 PD 12 31 77	WSU 1291	
Élettani feladat	vasoconstrictio aldoszteron szintézis és szekréció vazopresszin szekréció érfali simaizom- sejtek proliferációja perifériás sympathikus (noradrenerg) aktivitás fokozása ozmosiskontroll apoptosis szívizomsejtek pro- liferációja vesekeringés szabá- lyozása (csökkentése) renalis renintermelő- dés gátlása	a foetalis életben: szövetek fejlődése, a sejt-dif- ferenciálódás serkentése a születés után: a regeneráció elősegítése az extracelluláris mátrix növekedésének irányítása a sejtnövekedés és -pro- liferáció gátlása vasodilatatio elősegítése apoptosis	az agy AT-II-receptora (?) a hypophysisben és az agytörzsben mutatták ki, növekedési faktorok és peptidek termelődésében feltételezik szerepét	

* Az egyéb receptorok közé sorolják az AR-3-at és a renalis receptorokat, amelyekről *in vivo* adat alig áll rendelkezésre. A-II és -III az angiotenzin II-t és -III-t jelöli. Jól látható, hogy már az AR-4-ről is alig áll humán megfigyelés rendelkezésre. Az agonisták és antagonisták között feltüntetett vegyületek a „sartanok” kivételével nincsenek klinikai forgalomban

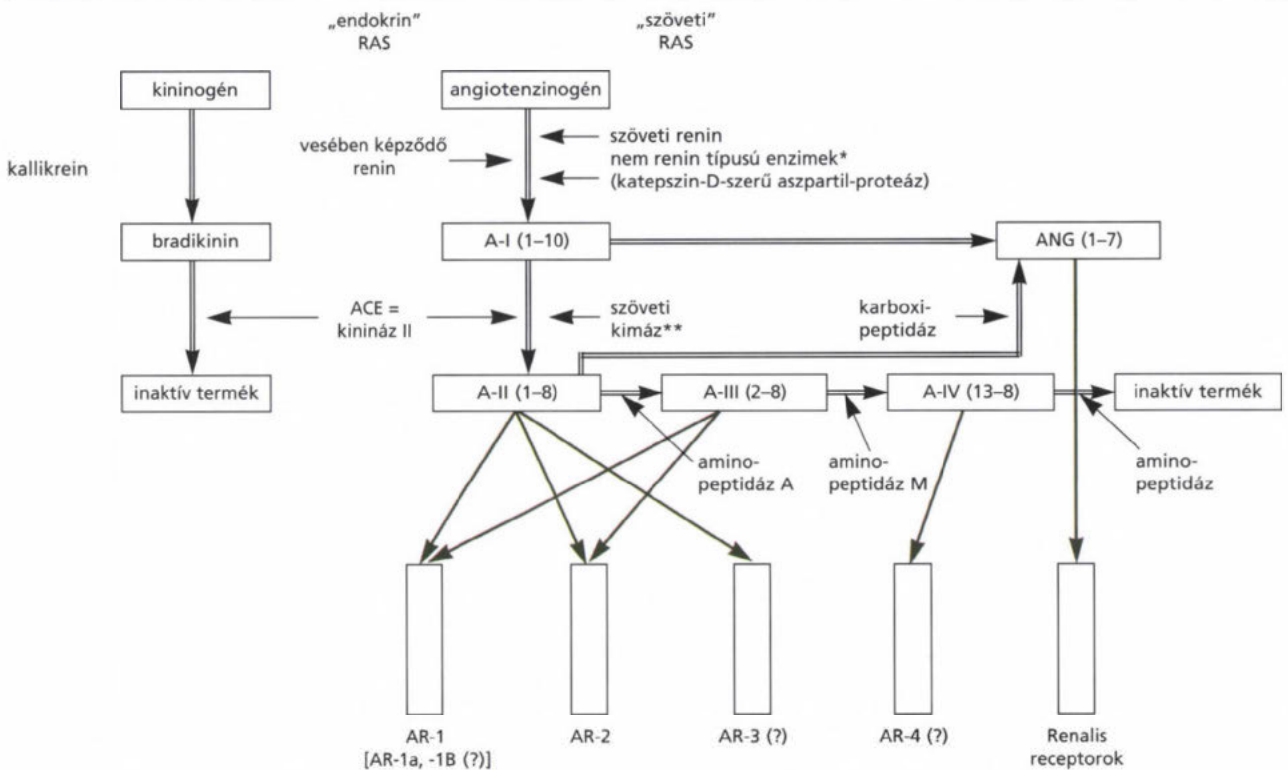
Az értónus és -tágasság szabályozása természetesen nem szűkíthető le az említett rendszerekre, hiszen abban számos további tényező [vasoconstrictor hatásúak: endothelin-I; vasodilatátorok: pitvari (ANP), agyi- (BNP), C típusú natriuretikus peptid (CNP), adrenomedullin, bradikinin; a sympathicus idegrendszer aktivitása stb.] is részt vesz (12, 15). A különböző keringő és szöveti tényezők között oda-visszaható kölcsönhatások érvényesülnek. Az endothel eredetű szöveti tényezők a mitogenesis szabályozásán keresztül – citokinekkal és növekedési faktorokkal kölcsönhatásban – az érfali simaizomsejtek proliferációját is befolyásolják.

A „klasszikus”, endokrin RAS komponensei között a májban termelődő *angiotenzinogént* (nagy, globuláris típusú fehérje, szerkezetét tekintve tetradekapeptid), az ebből a renin (egyláncú, glikoproteolitikus enzim) hatására létrejövő A-I-et (decapeptid) és az ACE (működését tekintve kinináz II, dipeptidil karboxipeptidáz viselkedésű enzim) közrehatásával keletkező A-II-t (oktapeptid) tartjuk számon.

Hosszú ideig úgy gondolták, hogy renin kizárólagosan a vese juxtaglomerularis apparátusában képződik, a preprorenin proreninné alakulásával, majd ebből egy 43 aminosavból álló fehérjelánc lehasadásával. Kimutatták azonban, hogy a keringésben mind prorenin, mind renin található, sőt, a keringő forma nagyobb hányadát prorenin képezi. Proreninaktiváló enzimeket találtak az endothel- és a neutrophil sejtekben is. Humán renin gént expresszáló transzgenikus egerekben magas renin jelenlétet igazoltak vese-, mellékvese-, ovarium-, testis-, tüdő- és zsírszövetben, míg az agy és a szívizom alacsony reninaktivitásának bizonyult. Megfigyelték, hogy a különböző szövet típusokban kimutatható renin mRNS kifejeződés szabályozása el-

térő: nátriummegvonás, illetve béta-adrenoceptor-izgalom a vese-, szívizomszöveti és adrenalis expresszió mértékét fokozta, az egyéb helyekét azonban nem (15).

A szöveti RAS részben azonos elemekből áll, részben további tényezőkkel bővül (1. ábra). Ez utóbbiak az A-I – A-II más enzim(ek) közreműködésével történő átalakulását, illetve újabb enzimátikus hasítások lehetőségét jelentik. A rendszer legfontosabb effektoreleme az A-II, amely négy receptoron fejt(het)i ki hatását, közülük azonban kiemelt szerepe csak kettőnek, az AR-1-nek és -2-nek van. Az A-II vérnyomás-emelő tulajdonsága részben vascularis receptorain keresztül érvényesülő közvetlen, részben humorális (aldoszteron, vazopresszin), illetve neuralis (a sympathicus idegrendszer) közvetítéssel megvalósuló hatás eredménye. A sejtproliferációt és -differenciálódást is közvetlen receptoraktiválás útján szabályozza. Ozmo- és volumenregulációs szerepe részben az aldoszteron közvetítésével, részben a vesetubulusokon hatva valósul meg. Kiemelkedő jelentőségűek a keringést érintő közvetlen hatásai: szabályozó szerepet tölt be a szívizom contractilitásában, a szöveti átépülésben („remodelláció”), a proliferáció és apoptosis folyamataiban. További metabolitjainak élettani jelentősége még nem egyértelműen tisztázott. Az A-III mind az AR-1-et, mind a -2-t aktiválhatja, egyes feltevések szerint az agyszövetben ez a RAS fő effektora. Az A-IV a szövetkultúrák egy részében fokozta a nukleinsavszintézist, míg más szövetekben adására növekedési faktorok expresszióját figyelték meg. Az A (1–7)-tel kapcsolatban ugyancsak experimentális adatok állnak csak rendelkezésre. Leírták vazopressz-



1. ábra: Az „endokrin” és a „szöveti” renin-angiotenzin rendszer (RAS)

A-I, -II, -III, -IV angiotenzin-I, -II, -III, illetve -IV; ANG- atípusos angiotenzin termék. A zárójelben szereplő számok a peptidlánc hosszát, illetve a hasítás helyét jelölik. Nem renin típusú enzimet több szövetben is leírtak, a katepszin-D-szerű aszpartil-proteáz ezek egyik formája. Kimáz enzimet is több helyütt mutattak ki, a kamrai szívizomban pl. kimosztatin érzékeny szerin-proteázként azonosították (ugyanakkor a pitvar szövetében ACE jelenlétét igazolták). Az AR angiotenzinreceptorokat jelöl. A kérdőjelek azt jelzik, hogy a kérdéses receptor létezését humán *in vivo* megfigyelés egyértelműen még nem erősítette meg

szinrelease-t, prosztaglandinok és nitrogén-monoxid (NO) képződését serkentő, illetve antiproliferatív tulajdonságát (3, 15). Mind több adat támasztja alá, hogy az endokrin RAS az A-II rövid távú szabályozó szerepét (vérnyomáskontroll, értónus, aldoszteron felszabadulás, renalis nátrium- és vízreabsorbtio) biztosítja, míg az auto-/parakrin RAS elsősorban a tartós hatásokért (a szívhypertrophia szabályozása, az érfali remodelláció, sejtproliferáció stb.) felelős (13).

Az ACE a cink metalloproteázok családjába tartozik, a szerkezet csaknem valamennyi szövetében kimutatható. Szénhidrátartalma a szénhidrátkomponens típusa (fukóz, mannóz, galaktóz, stb.) szerint változik, ezzel összefüggésben molekulásúlya is különböző, 90–160 kD közötti, szövet típusonként más-más. A molekula egyláncú, mérsékelten hydrophob természetű és döntő részben membránhoz kötött elhelyezkedésű. Szelektivitását a szubsztrátmolekula C-terminális aminosav-szerkezete határozza meg, aktivitása a terminális dipeptid lehasításában nyilvánul meg. Az A-I – A-II átalakulás katalizálása mellett a bradykinin, valamint a P-anyag és a gonadotropin releasing hormon (GnRH) inaktív termékekre történő lebomlását is elősegíti (15). Az ábrán feltüntetettük az egyes A-komponensek peptidláncának hosszát, valamint, hogy az enzimatis hasítások hol következnek be. Jól látható, hogy az ACE-aktivitás gátlása nem akadályozza meg A-II, illetve receptor aktiválásra képes más komponensek alternatív úton való képződését, amint a receptorműködésben is átfedések vannak.

Az angiotenzinreceptorok

Az AR-k jellemzőit az 1. táblázat foglalja össze. Farmakológiai befolyásolásuk következményeinek mérlegeléséhez elengedhetetlen élettani feladataik és jelátviteli rendszereik ismerete.

Az AR-1 a hét szelmembrán domainnel rendelkező sejt felszíni receptorok szupercsaládjába tartozik, jelátvittele G-protein mechanizmussal, illetve második hírvívő közbeiktatódásával valósul meg. Természetes ligandja az A-II és feltételezhetően az A-III is. A szerkezet legtöbb szövetében megtalálható. A vasoconstrictio, sympathicus aktiváció, renalis nátrium- és vízreabsorbtio, aldoszteron-, vazopresszin és oxitocinrelease szabályozása mellett szerepe van a baroreceptor reflex gyengítésében, a szomjú-ságérzet csökkenésében és az A-II által indukált sejtproliferációban.

Egérben és patkányban két izoformját írták le, amelyek amino- és nukleinsav-összetétele egymással 90%-os homológiát mutat, s AR-1A, ill. -B-ként különböztetnek meg. E két izoform létezését emberben még nem sikerült egyértelműen megerősíteni, újabb adatok szerint azonban megtalálhatók, az AR-1A a vérnyomás szabályozásában vesz részt és erőteljesen serkenti a cardiomyocyták növekedését, míg az AR-1B értónust szabályozó szerepe alá-

rendelt, s elsősorban az AR-1A működészavara esetén érvényesül (7).

Az AR-1A és -1B receptorok rágszálakon végzett állatkísérletek szerint fontos szerepet töltenek be a szívizom működésében. Spontán hypertoniás patkányokban összefüggést találtak a bal kamrai hypertrophia és c receptorok expressziója között. Másrészt, AR-1A gén-kiütött állatokban kisebb mértékű volt a bal kamrai remodeláció és javult a myocardialis infarctus utáni túlélés is. E megfigyeléseknek azért nagy a jelentősége, mert humán vonatkozásban is ismert, hogy a szívizom megterhelésével járó állapotokban – pl. akut myocardialis infarctusban, a bal kamra hypertrophiáját eredményező kórképekben stb. – megnő a szívizom A-II-tartalma (3, 4, 16).

A receptor A-II-vel történő kapcsolódása több reakcióutat indíthat be: az egyik – az ún. foszfoinozitol reakcióút – során aktiválódik a foszfolipáz D és A2, majd ezek eredményeként a foszfolipáz C, aminek következtében inozitol-trifoszfát (IP₃) és diacilglicerin (DAG) keletkezik. Az IP₃ az endoplazmás reticulumból kalciumionokat szabadít fel, egyidejűleg a kalciumcsatornákon keresztül is fokozódik a kalciumbeáramlás. A DAG proteinkináz C (PKC) aktiválódáshoz vezet, ami megváltoztatja a sejten belüli foszforilációs folyamatokat (végső soron a foszforilációs mintázatot). Egy másik reakcióút a mitogénaktivált protein- (MAP) szerű kinázok és a c-jun-aminoterminális kináz (JNK) részvételével zajlik, míg egy harmadik a Janus-kináz (JAK) foszforilálódását, valamint a jelátvitelt és transzkripciót szabályozó (STAT) mechanizmus aktiválódását eredményezi (6, 16). E kapcsolatok ismeretében válik magyarázhatóvá az ACEI-k több vizsgálatban megfigyelt glukóztoleranciát javító tulajdonsága: a JNK, illetve JAK-STAT aktiváció megzavarja az inzulinreceptor jelátvitelét (8): egyes adatok szerint – feltehetően PKC aktiváció eredményeként – rendellenes inzulinreceptor-subsztrát (IRS-) 1-foszforilációt hoz létre, más megfigyelések szerint gátolja a foszfatidil-inozitol-3' kináz p85-ös regulátoros alegységét. Az A-II-szint csökkenése, vagy a receptor aktiváció gátlása e jelátviteli interferenciát csökkenti, illetve küszöböli ki (6).

Az AR-2 szintén hét transzmembrán domainnel rendelkezik. Jelenléte már a foetalis élet egyes szakaszaiban is kimutatható, a felnőtt szervezetben azonban csak a vascularis endothelben, a szívben, a mellékvesében, az ovariumban, uterusban, pancreasban és az agyban van jelen. Egyes kóros állapotokban – pl. szívelégtelenségben, myocardialis infarctus krónikus szakában, bőrsérüléseket követően – fokozott expresszióját írták le. Élettani feladata mai ismereteink szerint a sejtnövekedés, -differenciálódás, szövetsérülés utáni regeneráció szabályozásában való részvétel, de szerepet játszik a vasodilatatio mechanizmusaiban is (15). Míg az AR-1 endocytosis útján bejut a célsejtbe (internalizálódik), az AR-2 e tulajdonsággal nem rendelkezik. Jelátvivő rendszere szintén „második hírvívő” típusú, a guanil-cikláz és a MAP-kináz aktivitását gátolja. Ez utóbbiak tekintetében tehát hatása ellentétes az AR-1-ével.

Leírtak atípusos AR-kat is – ide sorolják az AR-3-at és 4-et is –, a megfigyelések azonban elsősorban speciális sejtvonalakon (így pl. az AR-3-at egér neuroblastoma

neuro-2A sejteken, más receptortípust humán endometrialis sejteken írták le), illetve exogén ligandok (CGP 42112, PD123177 stb.) alkalmazásával szerzett megfigyeléseken alapulnak. Élettani szerepük ezért még nem tisztázott (16).

Az angiotenzinreceptor-blokkolók klinikai farmakológiája

A gyógyszercsoportból a klinikai gyakorlatba – antihypertensív szerként – elsőként a losartan került, ezt további készítmények követték, néhány újabb szer (zola-, saprisartan) preregisztrációs vizsgálata jelenleg is folyamatban van. A hazai forgalomban lévő készítmények fontosabb farmakokinetikai adatait a 2. táblázatban foglaltuk össze.

A korszerű cardiovascularis kezeléshez sokféle és különböző támadáspontú gyógyszer áll rendelkezésünkre. Közülük több hatékonyan csökkenti a vérnyomást. Az ARB csoport tagjai elsősorban kiemelkedően jó tolerálhatóságukban különböznek más csoportoktól. Különösen igaz ez, ha tulajdonságaikat az ACEI-khez hasonlítjuk.

Noha az ACEI típusú szerek abbahagyását leggyakrabban indokló mellékhatás, a köhögés a gyógyszerforgalmazók szerint nem túlságosan gyakori (adataik szerint 3–10%), egy olyan vizsgálat szervezésekor, amelyben ACEI-intoleráns betegeket állítottak ARB terápiára, ez az intolerancia 66%-os gyakoriságúnak bizonyult (20). Ugyanakkor alapvető tévedés lenne, ha az ARB szereket „csak” olyan ACEI hatású készítményeknek tekintenénk, amelyek nem okoznak száraz, olykor kifejezetten kínzó köhögést. Ez utóbbi előnyük ui. kétségtelenül igen fontos, de nem egyedüli kedvező tulajdonságuk!

Az egész csoportra jellemző, hogy a terápiás eredmény napi egyszeri gyógyszerbevétellel elérhető (11). Valamennyi eddig forgalomba került készítmény hatásosnak, biztonságosnak és jól tolerálhatónak bizonyult: alkalmazásukkal első dózis hypotensio sem fordul általában elő, a vérnyomáscsökkentő hatás a kezelés megkezdése után 2–4 héttel jelenik meg, és a gyógyszeresedés abbahagyásakor sem kell „rebound” jellegű tenzioemelkedéstől tartani. Az eddigi vizsgálatokban az ARB szerek anyagcsere-semlegesnek bizonyultak, tolerabilitásukban nemi vagy életkori különbséget nem észleltek. Az egyes vegyületek legfontosabb farmakokinetikai jellemzőit az alábbiakban foglaljuk össze.

Candesartan

Candesartan-cilexetil tartalmú prodrug, amelyből az aktív metabolit a gyomor-bél traktusból történő felszívódás során, észterhidrolízissel keletkezik. Az AR-1-hez szorosan kötődik, és arról csak lassan válik le. Az aktív hatóanyag döntő része az epével és a vizelettel változatlan formában ürül, csak minimális mértékben metabolizálódik a májon keresztül. Ebből adódóan a citokróm P450 (CYP) izoenzimek útján lebomló gyógyszerekkel való kölcsönhatása nem várható. Akkumuláció folyamatos gyógyszeresedés

2. táblázat: A hazai forgalomban lévő ARB készítmények legfontosabb farmakokinetikai jellemzői

Nemzetközi név	Gyári név	Forgalmazó	Jellemző kémiai csoport	Biohasznosulás (%)	Csúskoncentráció ideje (h)	Étkezés hatása a hatásgörbe alatti területre	Eliminációs felezési idő (%)	Fehérjéhez kötődés (%)
Candesartan	Atacand®	AstraZeneca	bifenil tetrazol	~ 34	3–4	–	~ 9	> 99
Eprosartan	Teveten®	Solvay Pharma	nem bifenil tetrazol	~ 13	1–2	–	5–9	98
Irbesartan	Aprovel®	Sanofi-Synthelabo	bifenil tetrazol	60–80	1,5–2	–	11–15	96–99
Losartan	Cozaar®	MSD	bifenil tetrazol	~ 33	1*	↓ (10%)*	2**	99
Telmisartan	Pritor®	GSK	nem bifenil tetrazol	~ 42–58	0,5–1	↓ (6–19%)*	> 20	99,5
Valsartan	Micardis®	Boehringer Ingelheim	nem heterociklikus	~ 23	2–4	↓ (48%)*	6	94–97
	Diovan®	Novartis						
	Varexan®	EGIS						

* aktív metabolitja (EXP3174) esetében 3–4 óra; ** aktív metabolitja (EXP3174) esetében 6–9 óra; *** a klinikai hatásban ez a kinetikai változás nem játszik számottevő szerepet; –: nincs hatás; ↓: csökken (zárójelben a csökkenés mértéke)

során sem fordul elő. Súlyos veseelégtelenségben a készítmény terminális felezési ideje megkétszereződik, ez történik hemodialízisre szoruló betegekben is. A szérumszintjét értékelhetően nem emeli, a vérnyomáscsökkenés a szívfrekvencia növekedése nélkül következik be.

Eprosartan

Nem prodrug, a tableta magát a hatékony szubsztanciát tartalmazza, amely erősen, szelektíven kötődik az AR-1-hez. Étkezés a készítmény felszívódását és a csúskoncentráció idejét kissé késlelteti, de a klinikai hatást értékelhetően nem módosítja. Az eprosartan a szérumszintjét nem változtatja meg, a szívfrekvenciát nem emeli.

Metabolizmusa elhanyagolható mértékű, ezért nincs ismert interakciója olyan szerekkel, amelyek a CYP útván bomlanak le. Állatkísérletekben a sympathicus ingerlés hatására bekövetkező vérnyomás-emelkedést csak az eprosartan csökkentette, a csoport többi tagja hasonló adagban nem befolyásolta (10), ennek esetleges humán jelentőségét azonban még további vizsgálatokkal kell tisztázni.

Irbesartan

Szelektív AR-1-antagonista, a készítmény a hatékony anyagot tartalmazza, nem prodrug. Farmakokinetikája 10–600 mg közötti tartományban dóziszfüggő. A javasolt adagok alkalmazásakor a szérumszintje nem változik, a szívfrekvencia csak minimális mértékben nő. Enyhe vagy mérsékelt máj- és vesekárosodás dózismódosítást nem tesz szükségessé, hemodialízisre szoruló betegben azonban a kezdő adag csökkentése ajánlott. A tableta laktóztartalma miatt laktóztoleranciában szenvedőkben gyomor-bél rendszeri mellékhatásokat okozhat.

Losartan

Ez volt az első klinikai gyakorlatba került ARB, így ennek alkalmazásával gyűlt össze a legtöbb tapasztalat. Mind az alapvegyület, mind aktív metabolitja szelektíven kötődik az AR-1-hez. Felszívódása jó, majd „first pass” metabolizmuson megy keresztül, amelynek során egy aktív karbo-

xilsav-metabolit és több inaktív termék keletkezik. Felszívódását szokásos összetételű táplálék nem befolyásolja. Mind az alpmolekula, mind az aktív metabolit az epével és a vesén keresztül is kiválasztódik, hemodialízissel azonban egyik sem távolítható el a szervezetből.

Vesekárosodás esetén a kezdő adagot nem kell módosítani, májkárosodás fennállásakor azonban az adag csökkentése javasolt. Adásakor a vérnyomás jelentős csökkenése ellenére sem észlelték a szívfrekvencia felgyorsulását.

Telmisartan

Az AR-1-hez szelektíven, nagy affinitással és hosszan kötődik. Felezési ideje a csoportban a leghosszabb. Az étkezés közben bevett tableta után az időegységre vetített plazmaszint alatti terület az éhomi beviteléhez képest csökken, de a különbség a 3. órában már nem észlelhető (2. táblázat).

Enyhe- és mérsékelt fokú vesekárosodás esetén dózismódosítás nem indokolt, a májműködés hasonló károsodásakor azonban alacsony kezdő dózis alkalmazása javasolt. A dózisemeléssel kapcsolatban célszerű figyelembe venni, hogy a maximális antihypertensív hatás a terápia kezdete utáni 4–8. héten áll csak be. Mind a systolés, mind a diastolés vérnyomást csökkenti, a szívfrekvencia számottevően nem változik. A szernek diuretikus és natriuretikus tulajdonsága is van, további vizsgálatokat igényel annak tisztázása, hogy milyen szerepe van ennek a vérnyomáscsökkentő hatásban.

Valsartan

Kb. 20 000-szer nagyobb affinitással kötődik az AR-1-hez, mint a -2-höz. Táplálékkal egyidejű bevitel esetén a plazmakoncentráció időgömbje alatti terület először csökken, majd kiegyenlítődik. Ez a klinikai hatást nem befolyásolja, ezért a készítmény éhombra és étkezés közben egyaránt bevethető.

A felszívódott hatóanyag kb. 70%-a – főként változatlan formában – az epével választódik ki. Veseműködési zavarban dózismódosításra nincs szükség, nem kell az adagot csökkenteni akkor sem, ha a májkárosodás nem biliris eredetű és nem jár cholestasissal (2, 19).

A konvertáló enzimgátlás és az angiotenzinreceptor-blokkolás elvi különbségei

A fent összefoglaltak alapján könnyen belátható, hogy az ACEI, illetve ARB csoportú szerek alkalmazásában két elvi különbség adódik: az egyik a bradikintartalom ACEI adást kísérő emelkedése, a másik az AR-k különböző viselkedése.

A bradikintartalom megemelkedése egyfelől előny (a vasodilatatio erősítése, a lokális NO-képződés támogatása), másfelől hátrány (maga is gyulladáshoz vezető mediátor, ezen túlmenően hasonló hatású további mediátorokat mobilizál, ez áll a száraz ingerköhögés hátterében is). S bár egyes adatok szerint a különböző ACEI készítmények e hatása eltérő (más magyarázatok mellett ezt is összefüggésbe hozták a molekula SH-tartalmával vagy annak hiányával), már utaltunk a készítmények szedését általában kísérő e kellemetlen mellékhatás magas arányszámára (20).

ACEI adására mind az AR-1, mind az AR-2 aktivitása csökken. Ezzel szemben ARB típusú készítmény szedésekor az AR-1-működés jelentős mértékben (elvben teljesen) gátlódik, ezzel szemben az A-II termelődés változatlan marad, s hatása döntően az AR-2-en érvényesül. Előtérbe kerül e receptor sejtproliferációt gátló és vasodilatációt elősegítő aktivitása, ami az „akut” (az értónus csökkenése, a vérnyomás mérséklődése, a vese hemodinamikájának kedvező irányú változása) és a hosszú távú hatások (a szív- és ér-fali remodeláció az ACEI-kénél jelentősebb mértékű csökkenése) szempontjából egyaránt kedvező.

Az elméleti megfontolások alapján felvethető különbségeknek a klinikai gyakorlatban igazolható érvényesülését, az ARB-k keringési elégtelenségben, illetve a diabetest kísérő hipertóniában való alkalmazását elemző nagy klinikai tanulmányok tapasztalatait egy következő munkánk tekinti át.

IRODALOM: 1. *Barna I:* A nephropathia diabetica kezelése. *Orv. Hetil.*, 2003, 144, 165-172. – 2. *Cohn, J. N., Tognoni, G.* for the *Valsartan Heart Failure Trial Investigators*: a randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345, 1667-1675. – 3. *De Mello, W. C., Jan, D. A. H.:* Angiotensin II and the heart: on the intracrine renin-angiotensin system. *Hypertension*, 2000, 35, 1183-1188. – 4. *Dostal, D. E., Baker, K. M.:* The cardiac renin-angiotensin system: conceptual or a regulator of cardiac function. *Circul. Res.*, 1999, 85, 643-650. – 5. *Engeli, S., Negrel, R., Sharma, A. M.:* Physiology and pathophysiology of the adipose tissue renin-angiotensin system. *Hypertension*, 2000, 35, 1270-1277. – 6. *Folli, F., Saad, M. J. A., Velloso, L. és mtsai:* Cross-talk between insulin and angiotensin II signalling systems. *Exp. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999, 107, 133-139. – 7. *Hein, L.:* Genetic deletion and overexpression of angiotensin II receptors. *J. Mol. Med.*, 1998, 76, 756-763. – 8. *Hirosumi, J., Tuncman, G., Chang, L. és mtsai:* A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature*, 2002, 420, 333-336. – 9. *Hunyady L., Nagy L.:* Az AT1 angiotenzin receptorgátlás, mint új terápiás lehetőség. *Orv. Hetil.*, 1997, 138, 2583-2590. – 10. *Krum H.:* Az angiotenzin II receptor-1 blokkolók osztályozása az autonóm idegrendszerre kifejtett hatásuk alapján. *Curr. Hypertens. Rep.*, (magyar kiadás) 2002, 1 (suppl.), 13-19. – 11. *Matos L.:* Angiotenzin II. receptor antagonisták. *Gyógyszereink*, 1999, 49, 49-80. – 12. *Ménard, J., Chatellier, G., Azizi, M.:* Do we need angiotensin II antagonists to treat hypertensive patients? *J. Hum. Hypertens.*, 1997, 11 (Suppl 2), S1-S7. – 13. *Metcalf, B. L., Raizada, M. K., Katovich, M. J.:* Genetic influence of the renin-angiotensin system: long-term control of elevated blood pressure. *Curr. Hypertens. Rep.*, 2002, 4, 25-31. – 14. *Phillips, M. L., Summers, C.:* Angiotensin II in central nervous system physiology. *Regul. Pept.*, 1998, 8, 1-11. – 15. *Quaschnig, T., Ruschitzka, F., Lüscher, T. F.:* Vasopeptidase inhibition: effective blood pressure control for vascular protection. *Curr. Hypertens. Rep.*, 2002, 4, 78-84. – 16. *Stroth, U., Unger, T.:* The renin-angiotensin system and its receptors. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1999, 33 (Suppl 1.), S21-S28. – 17. *Unger, T.:* The role of the renin-angiotensin system in the development of cardiovascular disease. *Amer. J. Cardiol.*, 2002, 189 (2A), 3-10. – 18. *Wittmann L., Degrell P., Komáromy A és mtsai:* A renin-angiotenzin rendszer jelentősége a diabeteses nephropathia patogenezisében. klinikai kérének kialakulásában és kezelésében. *Orv. Hetil.*, 2003, 144, 613-619. – 19. *Wong, M., Staszewsky, L., Latini, R. és mtsai:* Valsartan benefits left ventricular structure and function in heart failure: Val-HeFT echocardiographic study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2002, 40, 970-975. – 20. *Yusuf, S.:* From the HOPE to the ONTARGET and the TRANSCEND Studies: challenges in improving prognosis. *Amer. J. Cardiol.*, 2002, 89 (Suppl.), 18A-26A.

(Winkler Gábor dr., Budapest, Diós árok 1-3. 1125)

Kórházak, egészségügyi intézmények, tudományos társaságok
szakmai programjait, valamint
egészségüggyel, orvostudománnyal kapcsolatos pályázatok,
ösztöndíjak felhívásait

15 sor terjedelmig
térítésmentesen közöljük
az Orvosi Hetilap előfizetői részére.

A pályázati hirdetések ugyancsak térítésmentesek, 10 sor terjedelmig.

E G Y E D Ü L Á L L Ó E R E D

X-S LVD

Az X-SOLVD³ vizsgálatban a SOLVD^{1,2} vizsgálat
közel 7000 betegét követték nyomon
a vizsgálat lezárása után 9 éven át.

Az X-SOLVD³ vizsgálat eredménye bizonyította
hogy a SOLVD Prevenciós ágában^a
néhány éves

Renitec

 -kezelés

behozhatatlan elő

jelentett 12 éven keresztül.

^a A SOLVD Prevenciós ágban 4228 tünetmentes balkamra-diszfunkciós beteget randomizáltak 3 é

TERVEZZEN HOSSZÚ TÁVRA! **Renitec** BIZONYÍTOTT

X

S



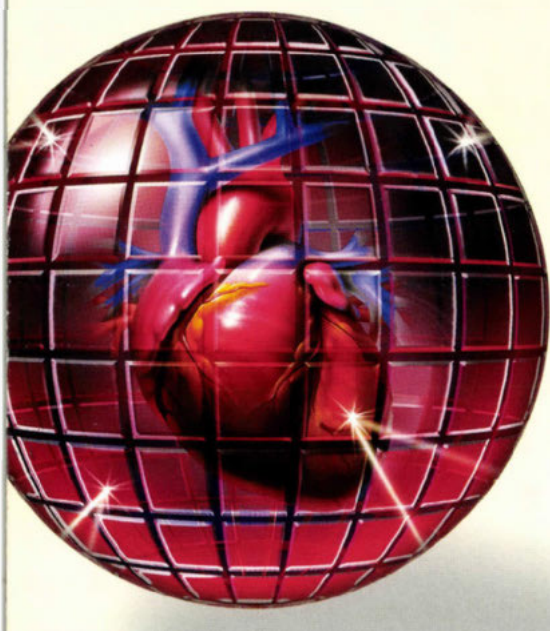
L

V

D

A Renitec

**a legtöbbet vizsgált⁴ és az egyetlen ACE-gátló,
mely több mint egy évtized után is
bizonyítottan előnyt nyújt.³**



A Prevenziós ágban a korábban megkezdett Renitec-kezelés még

- **12 év múlva is**
- **16%-kal csökkentette a kardiovaszkuláris mortalitást** ($p=0,0008$) **és**
- **14%-kal az összmortalitás rizikóját.**³

($p=0,001$)

Referenciák:

1. The SOLVD Investigators. N Engl J Med 327:685-691,1992
2. The SOLVD Investigators. N Engl J Med 325:293-302,1991
3. Jong, P et al.: Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. Lancet 361:1843-1848, 2003
4. SciSearch adatbázis, 2001. július

Copyright © MERCK & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A., 2003.

*A MERCK & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. leányvállalata

A RENITEC a MERCK & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. bejegyzett védjegye

06-2004-RNT-03-H-05-JA



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

TERVEZZEN HOSSZÚ TÁVRA! **Renitec** BIZONYÍTOTT KARDIOPROTEKCIÓ

Bővülő lehetőségek és stratégiai megfontolások, újabb eljárások a felnőttkori akut myeloid leukaemia diagnosztikájában és kemoterápiájában

Udvardy Miklós dr.

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, II. Belgyógyászati Klinika, Haematológia Tanszék (igazgató: Udvardy Miklós dr.)

Az akut myeloid leukaemia osztályozása a WHO ajánlata nyomán megújult. A hagyományos, morfológiai alapok mellett nagyobb súlyt kap a prognosztika, elsősorban a citogenetikai háttér és a génexpressziós profil (DNS-chip) eltérések alapján. A kezelési stratégia nagyban függ a prognosztika komplex és körültekintő megítélésén. Jelen közlemény elsősorban a gyógyszeres kezelés lehetőségeit és gondjait értékeli. Az antraciklin + cytosin arabinosid alapú indukciós kezelés viszonylag egységes, bár nyitott kérdések e tekintetben is lehetnek. A posztindukciós kezelésben a nagy dózisú cytosin arabinosid a vezető szerep, különösen a kedvező citogenetikájú esetekben. A promyelocytás leukaemia, s az azt kísérő gyakran rendkívül súlyos akut DIC eredményesen kezelhető a sejttérlelő hatású retinolsav-származékkal, esetleg arzén-trioxiddal. A refrakter esetekben egyre jobban előtérbe kerülnek az új terápiás lehetőségek: monoklonális antitestek (Mylotarg), farnesil-transzferáz gátlók, s más újabb szerek. A kicsit távolabbi jövő a residualis betegség immun- (dendritikus sejt vakcináció) vagy génterápiája.

Kulcsszavak: akut myeloid leukaemia, citogenetika, prognosztika, kemoterápia, monoklonális antitestek

New efforts and trends toward prognosis based chemotherapeutic approaches in adult acute myeloid leukemia. The WHO classification of adult acute myeloid leukemia puts the main emphasis on prognosis, based mainly upon cytogenetic findings and gene-expression profiles. The complex prognostic assessment provides a more solid basis for early therapeutic stratification. This review focuses mainly on medical therapy. Induction phase is quite uniform, it consists of antracyclin and cytosin arabinosid. High-dose cytosin arabinosid is the predominant tool of postinduction therapy, especially in the favorable cytogenetic pattern cases. All-trans retinoic acid resulted in extremely good results in the promyelocytic cases, and this therapy seems to be advantageous in respect of acute DIC, too. Arsenic trioxide could be the drug of choice in relapsed promyelocytic leukemia. Some new agents are promising in refractory or relapsed cases, i.e. antibodies (Mylotarg) or farnesyltransferase inhibitors. The near future may bring about new therapeutic approaches, involving immunotherapy (dendritic cell vaccines) or gene-therapy as well.

Key words: acute myeloid leukemia, prognosis, cytogenetics, chemotherapy, monoclonal antibodies

A felnőttkori akut myeloid leukaemiával kapcsolatos szemléletmódunk ez elmúlt években – nem kis mértékben a 2000-es WHO osztályozás nyomán – jelentősen változott (1, 20, 34, 48). A molekuláris medicina fejlődésével sok új antileukaemiás szer, sokféle új biológiai próbálkozás felé nyílik meg az út, vagy éppen nagyon biztató előzetes eredményekről olvashatunk. Javultak a hazai eredmények is, s ez

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Rövidítések: AML = akut myeloid leukaemia; ALL = akut lymphoid leukaemia; ARA-C = cytosin arabinosid; DIC = dissze-minált intravasculáris coagulatio; ATRA: all-transz-retinsav (akut promyelocytá leukaemia kezelésére használt szer); CD = differenciációs cluster, azaz az immunfenotípus azonosítására alkalmazott nemzetközileg egységes szám; FAB = ún. francia-amerikai-brit, hagyományos, morfológiai AML osztályozási rendszer; FLAG = fludarabin + ARA-C alapú kemoterápia; FLAG-IDA = FLAG + idarubicin kemoterápiás protokoll; G-CSF, GM-CSF = csontvelői kolónia stimuláló faktorok; HAM = nagy dózis ARA-C + mitoxanton kemoterápia; MDR = multidrog rezisztencia; MDS = myelodysplasia (korábbi név praeleukaemia); PAS = perjódsvavas Schiff-reakción alapuló citokémiai eljárás; RAEB = refrakter anaemia excesszív blastaránytal

igen jelentős részben a Magyar Akut Leukaemia Munkacsoport tevékenységével is összefügg. A jelen összefoglaló a prognosztikus osztályozás bizonyos részleteivel, a prognosztikai gondolkodásmódra épülő kemoterápiás stratégiával, s néhány ígéretesnek látszó újabb kezelésmód értékelésével foglalkozik. A címnek megfelelően az adatok áttekintése nem érinti a csontvelői, haemopoeticus őssejt kezelést (nem kis részben azért, mert egy hasonló terjedelmű második összefoglalót igényelne a terület áttekintése). Nem értékeli részletesen az időskori akut myeloid leukaemia kezelését sem, hisz azzal a közelmúltban egy kiváló hazai közlemény foglalkozott, épp e folyóirat hasábjain (6).

Az akut myeloid leukaemia – a WHO 2000-es definíciója szerint – a myeloid blastsejtek klonális, heveny lefolyású proliferációja a csontvelőben, vérben, esetleg más szövetekben (7, 48). A felnőttkori akut leukaemia gyakorisága kb. 4/100 000 lakos/év, s a felnőttkori esetek mintegy 70%-a akut myeloid leukaemia (AML).

Az AML klonális, a myeloid őssejt irányába differenciálódott őssejt proliferációjával járó heveny, gyors lefolyású betegség (7, 11). A diagnózis legfőbb

ismérve a myeloblastok szaporulata a csontvelőben, perifériás vérben vagy egyebütt. A blastarány küszöbszintjét az új WHO-besorolás 30%-ról 20%-ra vitte le (7). A myeloblastok ennél kisebb aránya is lehet azonban, főleg a primer (de novo) esetekben diagnosztikus. A 20%-os limit megállapításának főleg a myelodysplasia – AML átmenet határának megállapításánál van nagy gyakorlati jelentősége. A korábbi RAEB kategória (azaz refrakter anaemia excesszív blastokkal és AML transformatio jegyeivel), amelyben a myeloblastarány 20–30% közötti, ilyen módon elvesztette értelmezhetőségét (7, 19, 22, 48).

2000-ben a WHO közzétette új osztályozási rendszerét, amit a szakma gyorsan elfogadott (1. táblázat) (7, 26, 48). A változások megfogalmazásában a központi gondolat, a központi elem a prognosztikai tényezők voltak. Ezért került előtérbe szinte elsődleges szempontként a citogenetikai (karyotípus) alapú besorolás, s hasonlóképp a primer, szekunder AML-ek elkülönítése, s a dysplasia kérdése (7, 48). A hagyományos FAB osztályozás (M0/1–7-ig) része maradt a rendszernek olyan formában, hogy a prognosztikus alapon besorolt AML milyen morfológiai típusként nyilvánul meg.

1. táblázat: Az AML WHO-klasszifikációja

1. AML („rekurrens”) genetikus eltérésekkel.
2. AML multilineális (több sejtvonalat is érintő) dysplasiával. A multilineális dysplasia a WHO meghatározása alapján legalább két myeloid (granulo-, megakaryo-, erythroid) sejtvonal csontvelőben vizsgált sejtjeinek legalább 50%-os dysplasiáját jelenti.
3. AML, szekunder, korábbi terápia következményeként.
4. AML, egyéb módon nem besorolható.

Az AML osztályozása, besorolása komplex folyamat eredményeként válik értékelhetővé. A morfológia, mikroszkópos kép ma is a diagnózishoz vezető elsődleges eljárás, s rendkívül fontos a folyamathoz társuló dysplasiás elemek felismerésében is. A primer (de novo) és szekunder (nem de novo) esetek elkülönítése az AML-es eset átgondolásakor, ill. a morfológia, citogenetika figyelembevételével többnyire nem okoz nehézséget. A citogenetika, a karyotípus vizsgálatának eredményével (mely persze időigényes) válik a besorolás véglegessé, kellően prognosztikus értékűvé, ami a kezelési stratégia kialakítása szempontjából alapvető fontosságú. A prognózis megítélését tovább finomítja néhány hagyományos klinikai szempont (életkor, általános állapot, sejtszám stb.), miközben egyre bővül a további prognosztikus információval szolgáló genetikai, molekuláris patológiai vizsgálatok (mutáció, génexpressziós profil) köre is (7, 24, 30, 31, 39, 42, 48).

A morfológiai vizsgálatokat minden esetben ki kell egészíteni az immunfenotípus vizsgálatával is (flow-cytometria). Ez segít a nehezen besorolható morfológiájú esetek azonosításában, ill. ez teszi lehetővé a bilineális, bifenotípusos AML-ek felismerését (45). A klasszikus morfológiai és az immunfenotípus-analízis az AML diagnosztikájának elengedhetetlen részei, egymást feltételezik és jól kiegészítik. A

kétféle úton nyert információ a betegség felismerésében és követésében alapvető fontosságú (30, 45) (2. táblázat).

A morfológia és az immunfenotípus alapján (időnként a kétféle módszer összhangjával, máskor főleg a felszíni markerek alapján) további sajátos formák különíthetők el. Ilyen a bifenotípusos AML, amelyben a myeloblastok jelentős része akár többféle lymphoid felszíni markert is hordoz. A bilineális AML esetekben a blastok meggyőző többsége myeloblast, de emellett lymphoid karakterű és immunfenotípusos második, kisebb blastopopuláció is jelen van. A bilineális, ill. bifenotípusos akut leukaemiák klasszifikációja időnként rendkívül nehéz, bizonyos esetekben csak egyfajta score-rendszer nyújt támpontot, melyik sejtvonal az elsődlegesen érintett. Vannak ismert kombinált megjelenési formák (pl. CD13 pozitív akut lymphoid leukaemia, My-ALL). A közlemények egy része a bilineális, ill. bifenotípusos megjelenéseket átfedően vagy nem teljesen következetesen alkalmazza. Mindkét formára igaz az, hogy a prognózis általában kedvezőtlen. Ennek oka az, hogy e formák általában a komplex, többszörös, önmagában is rossz prognózist jelző citogenetikai eltérésekkel szoktak társulni (11q23, MLL típus). A myeloid alapú kevert esetekben a kezelés alapvetően az AML ellátásához igazodik. Ha ez nem egyértelmű, úgy a FLAG-IDA/FLAG indukciós protokollok alkalmazását érdemes választanunk (1, 9, 17, 21, 22, 30, 45).

A kromoszóma vizsgálatok értékelése

A citogenetikai vizsgálat mára az AML-diagnosztika kötelezően elvégzendő részévé vált, melyre minden AML-es esetben sor kell kerülnön. Nem szabad AML-es beteg esetének ellátására vállalkozni ott, ahol ez nem áll rendelkezésre vagy nem érhető el. A vizsgálatnak rendkívül nagy a prognosztikus értéke, s a mai elvárásoknak megfelelő kezelési stratégia elengedhetetlen fontos része és egyben feltétele (1, 24, 26, 39) (3. táblázat)

A betegség felismerésekor a betegek mintegy 50–60%-ánál várható citogenetikai eltérés. A vizsgálat alapján a betegek háromféle prognosztikai csoportba sorolhatók: Kedvezőek az úgynevezett minor abnormalitások s a kiegyensúlyozott transzlokációk (pl. t(8;21), t(15;17), inv(16), stb.). Kedvezőtlenek általában a numerikus vagy komplex karyotípuseltérések (5:5q-, -7:7q-, +13, kromoszómadeletiók stb.). A normális karyotípus (ill. vitatott módon a +8) vagy a fel nem sorolt eltérések az intermedier csoportot jelentik. Kedvező besorolású az AML-es betegek kb. egynegyede a fiatalabb korosztályban, míg ennek legfeljebb tizede az idősebbekben (1, 11, 15, 49).

A kedvező citogenetikájú, prognosztikájú esetek az összes felnőttkori AML valamivel több, mint egynegyedet teszik ki, túlnyomó többségük a fiatalok betegségekor észlelhető. Ennek tizedét sem éri el a 60 év feletiekben a kedvező citogenetikai prognózi-

2. táblázat: Az immunfenotípus-vizsgálatok használata AML-ben

CD	Más név, jelentés	Sejtmarker	Információ AML-ben
13	My7	mono- és myeloid	AML-ALL elkülönítés
14	My4	érett monocyta	Monocyta AML
15	My1	mono- és myeloid	AML-ALL elkülönítés
33	My9	mono- és myeloid	A legkövetkezetesebb AML-marker
34	My10	progenitor sejt, blast	Blastarány, éretlenség
41	Gp11b/113a	megakaryocyta	M7 diagnosztika
42	Gp1b	megakaryocyta	M7 diagnosztika
45	HLE	minden fehérvérsejt	Gyakran csökkent AML-ben
117	c-kit	progenitor sejt, blast	CD34-vel koexpresszió AML-ben
-	HLA-DR	mono és myeloid	AML és ALL-ben gyakori leukaemiamarker
-	Glykophorin	vörösvérsejt	M6, erythroleukaemia

3. táblázat: Fontosabb citogenetikai eltérések AML-ben

Kromoszómaeltérés	Gyakoriság	Érintett gén	Prognosztika: jelentőség
T(8:21)q(22:22)	AML 40%-a	AML1/ETO	kedvező
T(15:17)	10%	PML-RAR-alfa	Promyelocyta, M3, kedvező
Inv16 vagy t(16:16)	legtöbb M4 eosinophiliával	AML1/MYH11x	kedvező
T4:11, t9:11, t11:19, azaz 11q23 abnormalitások	6-8% de novo AML85% szekunder AML	MLL (mixed lineage leukaemia)	kedvezőtlen
-5 és -7	inkább idős és szekunder AML-ben	növekedési faktor cluster	kedvezőtlen
8-as trizómia	10%	? AML-1	kedvezőtlen

sú esetek aránya. Ezt azonban ekkor is tudnunk kell, mert a kedvező cytogenetikai típus idős korban is viszonylag jobb prognózisú (1, 8, 10, 19).

Kérdés, miként értelmezzük az intermedier csoport prognosztikáját. Kezdetben a kedvezőbbhöz közelebbnek tartják, főként az FLT-3 mutációval járó esetekben (20, 32). Nyilvánvaló módon a beteg életkora, sejt száma (pl. 100 000/μl feletti sejt szám nagyon kedvezőtlen prognózist jelent), cardiorespiratoricus állapota, infekciók stb. alapján kell egyedileg a prognózist megállapítani általában is, de ez különösen így van a normális karyotípusú AML-es betegek esetében.

Viszonylag kevés adat vált ismeretessé arról, hogy milyen sejtbioológiai tulajdonságok rendelkeznek a kedvező vagy éppen kedvezőtlen prognosztikai csoportokhoz. A kedvező prognózisú esetekben *in vitro* adatok alapján nagyobb a spontán sejtosztódási készség, kisebb a reakció a G-CSF/GM-CSF-re. A kedvezőtlen csoportokban ennek inkább a fordítottja jellemző. Ennek lehet jelentősége a kezelésben, a kedvezőtlen prognosztikai csoportban a kolónia stimuláló „priming” effektus jobb lehet (14, 29).

Egyéb prognosztikai adatok

Az AML-es beteg egyedi prognózisának megállapításához a citogenetika mellett fontosabb, további prognosztikai tényezők felsorolás szerűen:

- De novo vagy nem de novo AML (AML második tumorként, fél évnél hosszabb ideje fennálló myelodysplasia talaján, természetesen kedvezőtlen

prognózisúak). Ezen esetekben a karyotípus vizsgálat gyakran komplex eltéréseket igazol.

- Életkor 65 év alatt vagy felett.
- Kiindulási sejt szám 100 000/μl alatt vagy felett
- Kísérőbetegségek, általános állapot: cardiorespiratoricus, inzulinigényes diabetes mellitus.
- FAB: M3 (kedvező), M7 (kedvezőtlen).
- FLT-3: Az FLT-3 transzmembrán tirozinkináz természetű növekedési faktor (a PDGF, fms, kit család tagja). Erőteljesen befolyásolja a sejt ciklust, proliferációt, s a celluláris immunitást is. A locus intracelluláris részének tandem duplikációjával járó mutáció a felnőttkori AML esetek mintegy egyharmadát érinti. A mutációval járó esetek prognózisa kifejezetten kedvezőtlen, az esetek 80-90%-ában az indukciós kezelés sikertelen. A megfigyelések szerint az FLT-3 status a karyotípustól független tényező, így például egy amúgy kedvező karyotípusú esetben (az M3 kivételével) jelentősen ronthatja a prognózist (28).
- Újabb adatok arra utalnak, hogy az AML esetek egy része fokozott bcl-2-expresszióval jár, s ez általában rossz prognózist eredményez (20).

Génexpressziós profil (DNS-chip) vizsgálatok

Mára jól ismertté vált sok új eredményt hozó, rendkívül ígéretes, az első klinikai tapasztalatszerzés fázisán már túljutott vizsgálati technika. Egyetlen lemezre rakott akár több ezer génlocus, szekvencia (DNS-chip) aberrációinak, az expresszió mértékének gyors, egyidejű, pontos analízise vált lehetségessé. Az első próbálkozások során kiderült, hogy legalább

7–800 olyan eltérés jelent meg a génlocusok vizsgálata során, amely az akut myeloid leukaemiához kötődik (20, 42, 49). Valószínű persze, hogy az eltérések egy része nem általános vagy releváns, de az is, hogy számos fontos eltérést így sem ismerünk. Valószínűleg mintegy 150–200 klinikailag nagy jelentőségű génextpressziós változást lehet feltételezni (31). Kb. 100-ra tehető az eddig felismert kedvezőtlen prognózisra utaló gének száma. Ezek jobb azonosításához még sok tapasztalat, s a szubtypusok eltérő genetikájának megismerése szükséges. Előállítanak már olyan chipeket is (célszerű technikai elrendezés alkalmazva), melyek például a lemez egy meghatározott részén megjelenő génelterések halmazából, számából s arányaiból valamilyen gyakorlati információkat merítenek, pl. milyen az allogén vagy autológ őssejtátvitel várható haszna, eredményessége (22).

A génextpressziós clusteranalízis haszna már most is könnyen felismerhető, belátható. Emellett úgy tűnik, bizonyos AML entitások genetikailag jobban körvonalazhatóvá válnak. Ilyen a terápia utáni másodlagos (nem de novo) AML, bizonyos gyermekkori esetek, ill. a bifenotipusos akut leukaemiák egy része (20, 28, 35, 49). Ismertté váltak új, a prognosztika szempontjából fontos génextpressziós locusok (FLT-3, bcl-2-overexpresszió, SVM-RFE, HOX-A9 stb.).

Az AML diagnosztikája és prognosztikus besorolása a gyakorlatban

A morfológiai klasszifikáció alapja ma is a perifériás vér és a csontvelő-aspiratum (esetleg biopszia) mikroszkópos analízise (1, 22, 26).

Az első döntések általában a morfológiai, mikroszkópos analízissel jól megtehetőek. A perifériás vérkép s a csontvelő-aspiratum (közben készülhet, készülni, ha kell biopszia is) egyszerű May-Grünwald-Giemza-festésével általában az alapvető megállapítások megtehetőek.

Ezek:

– AML vagy ALL az eset? Az éretlen sejtek myeloid karakterének megállapítása: alapvető morfológiai tulajdonságokon alapul: sejtmag, nucleolusok, azurophil citoplazmagranuláció (M1-től), ritkán Auer-pálca (jellegzetesen M3).

– Ha nem dönt a klasszikus módszer, úgy a citokémia gyorsan segíthet: elsősorban a peroxidáz- és Sudan-, ill. a PAS-reakció.

– Azonos napon elkészül a csontvelő/periféria flow-cytometriás analízise, mely meglehetősen biztonsággal eldönti (többnyire a morfológiával jó összhangban) az ALL versus AML kérdést, ill. segíthet a FAB-klasszifikáció néhány formájának azonosításában is. Ez segít a nehezen besorolható morfológiájú esetek azonosításában, ill. ez teszi lehetővé a bilineáris, bifenotipusos AML-ek felismerését. A klasszikus morfológiai és az immunfenotípus-analízis az AML

diagnosztikájának elengedhetetlen részei, egymást feltételezik és jól kiegészítik. A kétféle úton nyert információ a betegség felismerésében és követésében alapvető fontosságú.

– Ha az adatok és a kép AML-nek felel meg, úgy el kell dönteni, hogy M3 vagy más FAB-típusról van szó, hiszen az M3/promyelocyták esetekben a teendők lényegesen különböznek. A flow-cytometria nem sokat segít az M3-as esetekben, ekkor további fontos információt nyújt a haemostasisvizsgálat, „DIC-panel”.

A flow-cytometriás immunfenotípus-analízis objektív képet ad az AML klonális homogenitásáról, jelzi a lymphoid tulajdonságok, esetleg blast csoportok megjelenését, ezek arányait, a multilineáris, bilineáris stb. formákat (45).

Az egyik első disztinkció a FAB-morfológia, majd citogenetikai megerősítés után promyelocytás, M3 kategória megállapítása. Ez a forma kiemelten kedvező prognózisú, s a terápia is jelentősen különbözik. Az M3 típus csaknem minden esetben de novo akut leukaemia.

Ha a FAB megjelenés nem M3 típusú, úgy a WHO által ajánlott további prognosztikai osztályozás elvégzése elengedhetetlenül fontos.

Ezek:

1. de novo vagy nem de novo (szekunder),
2. citogenetikai besorolás (lásd korábban),
3. további prognosztikus tényezők felmérése (életkor, kiindulási sejtszám, fibrosis, társuló betegségek stb.).

A komplex AML osztályozás (FAB, immunfenotípus, citogenetika, de novo és szekunder esetek azonosítása stb.) a prognosztikai faktorok megítélése szempontjából döntő fontosságú, s ez lesz a közép- és hosszú távú kezelési stratégiai alapja, meghatározó fontosságú eleme. Az indukciós terápia indítása azonban ennél lényegesen egyszerűbb és gyorsabb folyamat. Különösen fontos ugyanis, hogy főleg a fiatalok primer AML-ek spontán progressziója rendkívül gyors is lehet, a több napos-hetes (citogenetika, molekuláris biológia) várakozás szakmailag megengedhetetlen (1, 9, 26).

A klasszikus morfológia és az immunfenotípus eredménye ismeretében a diagnózis néhány óra alatt (egy munkanapon belül) biztonságosan megállapítható, s az indukciós kezelés is elkezdhetővé válik (a karyotípus és más prognosztikai tényezők a kezelés hosszabb távú tervezéséhez szükségesek).

Kezelés

A kezelés primer, elsődleges célja, s egyben hatásfokának legfontosabb ismérve az, hogy elér-e (komplett) remissziót, s nagyon fontos, hogy annak milyen a tartama. A (komplett) remisszió kritériumai változatlanok: a csontvelői myeloblast- (CD34 pozitivitás) arány 5% alatti, a perifériás vérkép összetétele normális, az abszolút granulocytaszám legalább 1000–1500/μl, s thrombocytaszám pedig 100 000/μl vagy a

feletti. A többi kritérium teljesülése esetén a 100000/ μ l-t teljesen el nem érő thrombocytaszám esetében is általában remisszióknak tekintjük az így kialakult állapotot.

A globális válasz az induló terápiára 60–80%, s kb. a betegek 20–30%-a kerül tartós remisszióba (15, 30).

Az akut promyelocytás leukaemia (M3) kezelése

Az M3-as leukaemiával kapcsolatosan viszonylag régóta ismert az, hogy a sejtvonal antraciklin érzékenysége jelentős, s azzal nagy arányban (kb. 60–70%) tartós remisszió érhető el. A cytarabin érzékenység ennél jóval kisebb, s így a kis és nagy dózisu posztindukciós cytarabin hatása között igazán nagy különbség nincs (9, 11, 37, 44).

A kezelés lényegesen megváltozott az all-transz-retinolsav (ATRA) alkalmazása óta (43). Az ATRA jól ismert módon kb. 40 mg/kg dózisban a kóros promyelocyták érését idézi elő. Így az M3-as esetekre ismert módon jellemző súlyos akut disszeminált intravasculáris coagulatio gyorsan rendeződik, ill. nem súlyosbodik a kezelés során (nincs indukált cytolysis). Az M3-as leukaemia indukciós időszakának fő gondja ma már nem a DIC (47), hanem a betegek 10–15%-ában megjelenő ATRA mellékhatások, pl. az ún. ATRA szindróma (láz, oedema, bőrtünetek, leukocytosis, pulmonalis eltérések stb.).

A gyakorlat az, hogy néhány napos ATRA bevezetés után antraciklines indukcióra kerül sor, erre a legkiterjedtebben alkalmazott protokoll az AIDA nevű összeállítás (44). A kezelésmóddal 80% vagy a feletti tartós remisszió érhető el. A posztindukciós, konszolidációs kezelést (antraciklin és legfeljebb standard ARA-C dózis vagy az sem) általában intermittáló ATRA adás, majd fenntartó thioguanin + methotrexat kezelés követi (13). Újabb adatok arra utalnak, hogy kombinált ATRA/arszen-trioxid protokoll esetén az ARA-C, de akár az antraciklin is feleslegessé válhat. Az arsen-trioxid valószínűleg önmagában is alkalmas lehet a posztkonszolidációs kezelésre is (50).

Az ATRA-refrakter relapsus kezelése jóval nehezebb feladat (43). Az M3-as AML variáns génátrendeződéssel járó esetei (gyakran FLT-3 ligand mutáció is van) rendszeren eleve ATRA-rezisztensek. Szerencsés lenne, ha rendelkezniénk ezen esetekben az arsen-trioxiddal, melytől ekkor is jó terápiás válasz várható. Nem rosszabb az ATRA + intenzív kemoterápiával (mitoxantron + etopozid) együttesen elért eredmény sem, a remisszió kb. 80%-ban kialakul, de jelentős a toxicitás (20, 44). Jó hatásúak lehetnek bizonyos anti-CD33 alapú monoklonális antitestek is (HUM195 és a Mylotarg is).

A promyelocytás/M3 akut leukaemia súlyos akut DIC-val társulhat, így a rutin vizsgálatok rendkívül fontos része a teljeskörű haemostasisvizsgálat, célszerű az ún. „DIC-panel” végzése (47). Bár az ATRA-készítmény adása óta a DIC sokkal kisebb gondot jelent mint korábban, a gondos obszerváció, követés, sze. intervenció elengedhetetlenül fontos. Minden AML-ben felléphet azonban DIC, melyet a kemoterápia esetleg fokozhat, így annak indítása előtt ezt

feltétlenül vizsgálnunk, szükség esetén korrigálnunk kell. Az M4-es esetekben ugyancsak gyakrabban alakulhat ki DIC (47).

A nem promyelocytás AML indukciós kezelése

Az indukciós kezelés mára viszonylag egységessé vált, standard eljárás, a nagyon jól ismert: 3 + 7 (TAD) protokoll: 45 (35–60) mg/m² daunorubicin 3 napig, ill. napi 1-szer (2-szer) 100 mg/m² cytarabin hosszú tartamú infúziókban 7 napon át. Az így elérhető komplett remissziós arány 55–60 év alatti betegekben átlagosan 60–75%. A TAD harmadik komponense, a thio-guanin (Lanvis) ma már általános felfogás szerint nem része az indukciós protokollnak, így a rövidítés (TAD) inkább hagyományörző jellegű, helyesebb a „3 + 7” protokoll megjelölés alkalmazása (9, 11, 20, 22, 26, 30, 44). Az etopozid harmadik szerként beépítése az indukciós kezelésbe (pl. DAV protokoll) néhány éve nagy figyelmet kapott, különösen az M4(5) esetekben. Az újabb adatok alapján azonban ezen bővítés előnyei már nem látszanak meggyőzőnek vagy egyértelműnek (36, 44). A dóziszintenzifikáló törekvésű primer indukciós protokollok egy részében azonban újból megjelent az etopozid is (16, l. később).

Melyik antraciklin legyen az indukcióban?

A daunorubicin 45 mg/m² adagjánál valószínűleg kedvezőbb az idarubicin és a mitoxantron adása (15). Bár a remissziók száma, s az őssejt-mobilizáció sikeressége szignifikánsan nem különbözik, mégis a szakmai vélemény az előbbieken említett tapasztalatot respektálja vagy figyelembe veszi. A 60 mg/m²-es dózisu daunorubicin hatása nem rosszabb, mint a 12 mg/m² idarubiciné, de a toxicitás az emelt dózisu daunorubicin mellett nagyobb (12). Az elég egyértelmű, hogy a fiatalkori esetekben a 60 mg/m² dózisu daunorubicin klinikailag hatásosabb a 45 mg/m² dózissal. Így a fiatalkori AML-ben a választás a nagyobb dózisu daunorubicin (jelentősen növekvő toxicitás árán), vagy helyette új antraciklin lehet (12, 15, 18). A remisszió tartama több tanulmány alapján vagy csekély szignifikanciával vagy trendként hosszabb idarubicin mellett (45 mg/m² daunorubicin: 8,7–13,5 hónap, míg 12 mg/m² idarubicinnál 9,9–19,7 hónap).

Elméleti előnye is lehet az alternatív antraciklineknek, bár ezek klinikai jelentősége nem ismert pontosan (36). Az idarubicin *in vitro* apoptosist keltő hatása kiemelkedően erős, s bizonyos, szintén *in vitro* különbségek a multidrog-rezisztencia vonatkozásában is vannak. Az idarubicin központi idegrendszeri penetrációja valamelyest jobb. A mitoxantron a kémiaiilag leginkább eltérő antraciklin. Az amsacrin, aclaciklin viszonylag ritkán használt vegyület. A calicheamycin is alternatív antraciklin molekula, melynek klinikai felhasználását elsősorban a calicheamycinnek az anti-CD33 monoklonális antitesttel képzett komplexe, a Mylotarg nevű újabb gyógyszer fémjelzi. A lipofil antraciklinek értéke AML-ben további vizsgálatokat igényel (9, 10, 40).

A kedvező citogenetikai rizikócsoporthoz indukciós eredményei a fenti indukciós protokollal kiemelkedően jónak bizonyultak, első komplett remisszió ál-

talában 80–85%-ban érhető el, s a remisszió tartama hosszú (ötéves túlélést, gyógyulást jelenthet). Azok a kedvező prognosztikai csoportú betegek, akik így remisszióba kerültek, s posztindukciós kezelésként megkapták a standard négyfázisú nagy dózisú cytarabint, hosszú távon is jó kilátással rendelkeznek, az ötéves túlélés meghaladhatja az 50%-ot (4, 5, 13, 15). Ennek megfelelően ez a csoport a nagy transzplantációs mortalitás miatt nem profitálna az első remisszióban végzett allotranszplantációból, így az a relapsus utáni második remisszió idején lehet indikált. Az autolog transzplantáció előnyei nem bizonyítottak a kedvező citogenetikai csoport betegeinél.

Fontos kérdés, hogy különbözzék-e a kedvező prognosztikai besorolású (amúgy azonos életkorú, társuló betegségekkel rendelkező) AML-es betegek indukciós kezelése a kedvezőtlen prognosztikájú esetekétől (36). Kétféle válasz is lehetséges. Az egyik megfontolás az lehet, hogy a rossz prognózisú esetekben intenzívebb kemoterápiás indukciós kezelés szükséges. A tapasztalat nem igazolja, hogy a primer indukció intenzifikálása, bővítése számottevően növelné a remissziók számát és tartamát e betegcsoportban. Így a fontos stratégiai különbség – ha a feltételek megfelelőek – az elért első remisszióban végzett transzplantáció. A második válasz az is lehet, hogy éppen a kedvező prognosztikájú csoport indukciós kezelését kellene intenzifikálni, hisz az elért remisszió tartós vagy éppen jó eséllyel ötéves túlélést, gyógyulást eredményezhet. Bár a megfontolás rendkívül izgalmas és fontos, s vannak figyelemre méltó törekvések, a komplett remissziós arány a kedvező csoportban intenzifikált mitoxantron-ARA-C, esetleges etopozidos bővítés mellett 80–90% is lehet. Mégis azonban evidencián nyugvó ajánlás, mely bizonyítaná, hogy az intenzívebb kezelés jobb túlélést eredményez, s milyen a kockázat:előny aránya (16, 19).

Az ismételt indukció

Az indukció ismétlése ma standard ajánlatnak tartható a nem promyelocytás felnőttkori AML-ben. Általában még egy, az elsővel megegyező „3 + 7” ciklus adására kerül sor, többnyire kb. 4 héttel az első indukció után (1, 22, 26, 30). A klinikai gyakorlatban a második kezeléssel kapcsolatban számos kérdés is felvetődik (36).

Mikor legyen az ismétlés: 21. napon, azaz még aplasiaközeli vagy aplasiás helyzetben, vagy biztonságosabb sejszámnál, esetleg egy-két héttel később. Az eredeti, a nagy tanulmányokon alapuló ajánlat a 21. nap (ekkor még jelentős aplasia lehet), de nagyon valószínű, hogy az individuális döntés a rövid késleltetésre (1–2 hét) indokolt esetben (pl. jelentős cytopeniás láz, infekció, más szövődmény az első indukció után, életkor, egyéni tolerancia) valószínűleg nem jár számottevő szakmai hátránnyal.

Előnyösebb-e a TAD/TAD protokollnál a TAD/HAM vagy más olyan kombináció, amelyben az ismételt indukció második része nem TAD?

Nincs igazán nagy különbség (9). A TAD/HAM a rossz prognózisú esetekben előnyösebb. Ugyanakkor elhasználunk egy lehetőséget a refrakter szerek

közül. A remisszióarány és annak tartama kb. egyforma.

A primer HAM vagy HAM/HAM kezdés hatékony (főleg rossz prognózisú esetekben), de a refrakter protokollok választási lehetőségét értelemszerűen szűkíti. A HAM indítás lényegében a nagy dózisú ARA-C előrehozatalát is jelenti (8, 27, 32).

Citokindilemma

Kérdés, ronthatják-e a citokinek (G-CSF, ill. GM-CSF) az alapbetegség lefolyását, azaz a cytopeniás időszakban végzett stimuláló faktor adás nem vált-e ki myeloblastproliferációt. A nagyszámú klinikai megfigyelés alapján AML-ben ilyen hatás nincs. Van számos olyan hematológiai betegség, melynek kezelésében ma már standard elem a citokinprofilaxis, s ennek sincs hasonló hatása, sőt bizonyos terápiais „priming” effektus is feltételezhető (19, 23).

Kérdés, hogy mennyivel javul a mortalitás, ill. mennyivel csökken a súlyos infekciók száma. Logikus, hogy a citokin mindkét szempontból előnyös, de érdekes módon e tekintetben csak rendkívül kevés prospektív tanulmány eredménye ismert. Eszerint a hospitalizációs napok száma szignifikánsan csökken, bár ez a különbség átlagát tekintve nem nagyobb 3–4 napnál.

Jogos és logikus az a feltételezés is, amely szerint a cytopeniás AML-es betegek kezelése jobban, eredményesebben kivihető a kemoterápiával egy időben (vagy az előtt) alkalmazott citokinnel. Sajátos módon azonban nem ismert olyan tanulmány, amely ezt az elképzelést egzakt módon bizonyítaná (36).

A thrombocytopenia a standard (G-CSF, GM-CSF alapú) citokinkezelésre csak csekély mértékben javul. Az e téren leginkább ígéretes szernek az IL-11 gondolható.

A citokinalkalmazás a mai felfogás és gyakorlat szempontjából az AML kezelésének fontos, kiegészítő eleme, a citokinadás nem rontja az alapbetegség progresszióját, ma már több kemoterápiás protokoll eleve magában foglalja a stimuláns adását is.

Postindukciós kezelés

Messze legelfogadottabb a négyszeri nagy dózisú ARA-C (4, 5, 15, 22, 26, 30, 32). A hagyományosabb havi gyakoriságú, akár hároméves tartamú fenntartó kezelések eredményei a nagy átlagot tekintve azonban nem feltétlenül rosszabbak.

A nagy dózisú ARA-C elsősorban a fiatalabb korosztályú, ill. a kedvező prognosztikai besorolású AML-es esetekben bizonyul kiemelten hatékonynak (10).

A beteg és az AML biológiai tulajdonságai és a kezelés

Korábban úgy gondolták, kérdéses, van-e értelme és jelentősége a 60 év feletti AML-es betegek citogenetikai vizsgálatának. Az idős betegek zömének citogenetikai lelete kedvezőtlen típusú, mindössze kb. 2%-a kedvező. A kedvező arány a fiatal AML-esekben kb. 20–25%. Érdekes módon azonban a citogenetikai kedvező tulajdonságok a 60 év feletti életkorú betegekben ugyanúgy kedvező betegséglefolyást eredményeznek, mint a fiatal csoportban. Így a vizs-

gálati protokoll és a kezelési stratégia idősebb korban is kell támaszkodni a citogenetikai vizsgálatokra (11, 22).

Multidrog-rezisztencia

Gyakori a kezelés során, s még gyakoribb a 65 év felettiekben már a betegség megjelenésekor. Viszonylag könnyen vizsgálható. Hatásának enyhítésére a nagyszámú gyógyszeres próbálkozás után a ciclosporin és egy ciclosporinanalóg a PSC-833 bizonyult ígéretesnek, de az eddigi eredmények nem jelentenek valóban átütő sikert, ill. a nagy figyelemmel várt tanulmányt le kellett állítani, mert a PSC-833 megzavarhatja az antiraciklinek májbeli metabolizmusát (20, 22, 32).

Minimális reziduális betegség (MRD) vizsgálata és megítélése

A terápiás stratégia szempontjából is rendkívül fontos törekvés gyakorlati megközelítése elég nehéz. Alig több, mint 30%-ban áll rendelkezésre valamiféle MRD-marker AML-ben (20). Ezek a már említett AML-1ETO, FLT-3, a PML-RARA stb. PCR-vizsgálatok. A klasszikus citogenetika vagy a FISH nem elég érzékeny az MRD egzakt kimutatása tekintetében. Segíthet az ún. multiparametrikus komplex flow-cytometriás követés, mely bizonyos markerek arányából von le részben indirekt következtetéseket.

Remisszió, reziduális betegség

A komplett remisszió klinikai (panasz- és tünetmentes) és hematológiai komponensekből áll. A komplett hematológiai remisszió esetén a perifériás vérkép normális, ill. a csontvelőben a blastok aránya 5% alatti (morfológia és lehetőség szerint flow-cytometria, CD34-arány). Enyhe leukopenia lehetséges, s komplett a remisszió a legtöbb központ felfogása szerint akkor is, ha a többi adat normális, de a thrombocytaszám esetleg kevéssel 100 000/μl alatt marad. A részleges remisszió jó átmeneti életminőséget jelent (s bizonyos esetekben nem tudunk komplett remissziót elérni).

Refrakter esetek kezelésére alkalmas kezelésmódok, protokollok

Az első relapsus kezelésekor remisszió érhető el a megfelelő refrakterprotokoll választása esetében kb. 50%-ban, de a remisszió általában rövid tartamú (38, 41). A második relapsus kemoterápiás kezelésekor az eredmények még kedvezőtlenebbek, a remissziós arány legfeljebb 20%. A relapsusok kezelésekor a toxikus mellékhatások és szövődmények is jóval súlyosabbak, mint az első indukció alkalmazásakor. A választható lehetőségek:

1. Eltérő antraciklin: HAM, idarubicin, esetleg am-sacrin (15, 41).

2. Új lehetőség a gyógyszerbeviteli formulációk farmakokinetikailag előnyösebbé tett módosításai, melyek tartósabb hatást, jobb toleranciát biztosíthatnak (15, 19). Ilyen pl. a liposzomális daunorubicin (melynek adagja akár napi 150 mg/m²-re emelhető), a liposzomális ARA-C vagy a pegilált készítmények (pl. interferon).

3. Nagy dózisa emelt ARA-C: pl. HAM vagy (ritkábban) antraciklin (2, 6). Intenzifikált kombinációk dexamethasonnal, liposzomális antraciklinekkel (DCTER protokoll).

4. Szerek bővítése: fludarabin, etopozid. FLAGIDA-FLAG, AME (18).

5. Intenzifikálás klasszikus myelosuppressív, alkiláló szerekkel: pl. cyclophosphamid, busulphan.

6. Szekvenciális (és intenzifikált) ARA-C, mitoxantron protokollok (18, 41, 46).

A refrakter esetek kezelésében – elsődlegesen különféle tanulmányokban – nagy számú újabb, ígéretes szer kerül kipróbálásra.

Újabb szerek az AML kezelésére

Anti CD33 alapú kezelések (22, 25, 40, 46): A CD33 az AML blastsejtek túlnyomó többségén jelentős expresszióval reprezentált, s általában hiányzik a nem haemopoetikus sejtekről. Az anti-CD33 monoklonális antitestet a citotoxikus calicheamycinnel konjugálják (gemtuzumomab ozogamycin, Mylotarg). A Mylotarg alkalmas lehet a reziduális betegség kezelésére vagy kombinációban akár indukcióban is szerepel tanulmányokban (pl. időskori AML: fludarabin + Mylotarg). A Mylotarg antileukaemiás effektusa biztonságos és jól tolerálható, de sajnos az esetek valamivel több mint 10%-ában májelégtelenséget okozhat. A HUM195 ugyancsak anti-CD33 monoklonális antitest, amely hatását inkább a promyelocytás AML-ben fejt ki (általában béta-sugárzó résszel konjugálják).

Alternatív ARA-C típusú szer: pl. gemcitabine.

Angiogenesis gátló: pl. thalidomide (33). A korábban szedatívumként, trankvillánsként alkalmazott szer terhességben magzati végtagfejlődési rendellenességeket okozott („Contergan-bébi”). Ma az angiogenesis gátló egyik első hatékony „új” szerként tért vissza. Eredményes alkalmazásáról a legtöbb adat, s egyben hazai tapasztalat myelomában van, de ismertek próbálkozások refrakter akut leukaemiában, ill. a reziduális betegség elleni kezelés részeként is, de az eredmények a monoterápiával eléggé vegyesek. A thalidomide egymagában leginkább csak a kevéssé súlyos myelodysplasiás esetekben lehet elégséges. Fontos lehet a thalidomide kombinációs kezelésekként.

Farnesil-transzferáz-gátlók (9, 15, 22): A RAS mutáció ugyan nem általános AML-ben, mégis a RAS-dependens apoptosizavar korrekciója valószínűleg hasznosan egészíti ki az AML terápiás palettát. A farnesil-transzferáz gátlók RAS-blokkoló hatásúak, a legtöbb tapasztalat AML-ben az R115777 nevű szerrel van. A kevesebb, mint 40 kezelés során jelentős számban alakult ki komplett remisszió, bár érdekes módon ez a hatás nem volt dózisdependens.

MDR áttörést biztosító szerek (20, 41): A PGP-MDR1 út gyógyszeres gátlása talán a leghatékonyabban ciklosporin A-val érhető el. A ciklosporin-A javította az idős, relapsusban levő esetekben a 3 + 7 alapú kezelés hatékonyságát. Jelentős azonban a költség és nem kevés a mellékhatás. Érdekes módon a nem MDR pozitív esetekben is javult a túlélés. A PSC833 olyan ciklosporinanalóg, amely nem fejt ki ciklosporin hatást, és MDR1-ellenes aktivitása pedig na-

gyobb a ciklosporin A-énál. A kezdeti eredmények biztatóak voltak, a legfontosabb tanulmányt le kellett állítani, mert a PSC833 zavart okozhat az antraciklinek májbeli lebontásában. Valószínűleg újabb, e mellékhatástól mentes analógra van szükség.

Dendritikus-sejt vakcináció (15, 22). A leginkább a reziduális betegség kezelésére alkalmas eljárás lényege: általában a beteg monocytáit (CD14 szelekció) izolálják, majd a monocytákból megfelelő inkubációs feltételekkel dendritikus sejteket állítanak elő. A dendritikus sejteket összehozzák a beteg leukaemiás sejtjeinek kivonatával vagy annak specifikus mutációs elemeivel. Az így kezelt dendritikus sejt a betegbe visszadvadva erőteljes antileukaemiás immunitást idéz elő.

Génterápia (20, 22). A génterápia izgalmas, az AML terén még viszonylag, ígéretes és javarészt még kísérleti terület. Az elképzelések általában a reziduális betegségek kezelésére vonatkoznak. Olyan módosított őssejtvi visszaadás történik, amely után az őssejt antileukaemiás hatást fejt ki. A módosítás közömbösíthet bizonyos leukaemogen mutációkat (pl. FLT-3 ligand mutáció). A génterápia és a vakcináció kombinált alkalmazása is számításba jön. Ígéretes törekvések vannak a graft versus host betegség génterápiás befolyásolására is.

Arzén-trioxid (50). ATRA refrakter M3-as AML-ben: Az arzén-trioxid elsősorban a promyelocytás AML ATRA-refrakter, ill. ATRA-tartalmú kezelés után relapsusba kerülő esetekben használható jól. Az ATRA kezelésre nem reagáló ilyen esetek akár 80%-a is remisszióba kerülhet. Jogos a feltételezés, hogy az arzén-trioxid az AML-M3 primer indukciós kezelésében is rendkívül hatékony készítmény lehet.

FLT-3 (fms-like tirozin-kináz, 22, 28). Az FLT-3/ligand mutáció a felnőttkori AML esetek valamivel több, mint egyharmadában van jelen. Az FLT-3 mutáció megváltoztatja a sejtjelátviteli (kináz) utat, növeli a c-kit-re (*stem cell* faktor) adott választ, s így nagyban proliferatív és erős antiapoptotikus jellegű. Az FLT-3 sejtmembránon belüli részének tandem duplikációját előidéző mutáció pozitívítása rendkívül erős prognosztikai tényező, az FLT-3 mutáción átesett AML-ek 90%-a kemoterápia refrakter. Vannak olyan új antileukaemiás szerek, amelyek *in vitro* képesek előidézni az FLT-3 mutációs AML-es blastsejtek pusztulását (pl. Agl295, Johns Hopkins Kórház adatai). A Millenium Pharmaceuticals ugyancsak rendelkezik egy direkt FLT-3-gátló szerrel, az MLN518 jelűvel, mellyel AML-es fázis I. tanulmány indult el. Ma mintegy hat új molekula vár klinikai tanulmányok indítására. Érdekes tapasztalatok vannak az FLT-3-mal a lymphocytáérés folyamatának szabályozásában is. Az FLT-3 segítségével például olyan dendritikus sejt nyerhető, amely nem immuninváziót indít, hanem toleranciát alakít ki valamely e célra használt antigénnel kapcsolatosan.

Módosított IL-4 (15). BAY-36-1677 jelű molekula, mely elsődleges lymphoblast- (ALL) ellenes hatású, de kifejthet AML-ben is antileukaemiás hatásokat.

Újabbán ismét a figyelem előterébe kerül a *csontvelői haemopoeticus sejtek, progenitorok és a lokális sejtsejtes milió, stromasejtek közötti kapcsolat* (22), különös tekintettel a környező sejtek által termelt *citokinek*

(GM-CSF, G-CSF, M-CSF, IL-6, stem-cell faktor stb.) fontosságára. Emellett nagyon jelentősnek gondolható a haemopoeticus sejtek citoadhézió tulajdonságai is. Ismert, hogy a progenitor sejt és a stroma közötti kapcsolat megbomlása jelentős zavart (apoptosisgátlást s esetleg proliferációt is) idézhet elő a sejtciklusban. Erősödő új kutatási irányzat törekszik az AML-es blast-stromasejt kapcsolat módosításának gyógyszeres megközelítésére is. E célra várhatóan az anti-CD29 antitest, a thalidomide, ill. a demetiláló ágensek ígéretesnek alkalmasnak (22, 38).

A topoizomeráz I-gátlók (topotecan, nitrocamptotecin) beépítése a prokollokba hasznos lehet. A topotecan + ARA-C kombinációs terápia az előrehaladott melodysplasia esetében egyre jobban elterjed (3).

Új nukleozidanalógok kipróbálása: pl. clofarabin, troxacitabin, gemcitabin, decitabin. Utóbbi sejtérlelő hatása miatt a hypocellularis velővel járó esetekben előnyös lehet (22).

A jelentősen *fokozott bcl-2-expresszióval* járó esetekben új lehetőség a bcl-2 oligosense + ARA-C kombinációs kezelés (38).

Palliatív kezelés

Néhány központ a nagy sejtszámmal (100–150 000/μl vagy több) járó esetek indukciós kezelését megelőzően kb. egy napig hydroxyureát alkalmaz, s az után indítja a „3 + 7” vagy más indukciós kezelést. Ez természetesen nem igazán palliatív kezelésmód.

Nem indukciós célú, nem aplasiára törekvő kezelések

Ilyen kezelésmód pl. az orális idarubicin, esetleg etopozid időnkénti adása. Az orális szerek a parenterálissal a hatás tekintetében ekvivalens adagban azonban ugyanúgy cytopeniát okoznak, okozhatnak, mint a parenterális készítmények. Bár adásukra általában a 65 év feletti korosztályú AML-es betegek esetében kerül sor leginkább, e betegek otthoni cytopeniájának kialakulására, ellenőrzésére, ellátására feltétlenül fokozott gondot kell fordítani (6, 25). Legfőbb előny tehát az ambuláns kezelési mód lehetősége, de ez egyben nagy figyelemre is kötelez.

Palliatív kezelés lehet az erőteljesen redukált dózisú „3 + 7” protokoll is. Ez az egyik leggyakrabban alkalmazott citoredukciós megoldás a klinikai gyakorlatban akkor, ha gondos mérlegelés után úgy ítéltető, hogy a kuratív célzatú kezelési mód a beteg kora, betegségei stb. miatt nem kivihető (6, 9, 25).

Az időnként kis dózisban adott ARA-C elsősorban a myelodysplasia -AML átmenet előrehaladott esetében (RAEB ill. a korábbi RAEB-t besorolás) lehet hasznos és elfogadható megoldás akkor, ha a kuratív kezelés nem kivihető.

Összefoglalás

Az AML WHO-klasszifikáción alapuló, a prognosztikus tényezőkre épülő osztályozása valamennyi esetben, s valamennyi központban mára hazánkban is

teljesen elfogadott eljárás. A rutin diagnosztikában minden egyes esetben a teljes értékű, megfelelő tapasztalaton alapuló morfológiára, megbízható immunfenotípus-analízisre (flow-cytometria) és karyotípusvizsgálatra kell – minimumfeltételként – törekednünk. Helyes az a felfogás, amely nem engedi meg, hogy a fenti feltételek hiányában AML-es beteg kezelésére sor kerülhessen.

A prognózis szempontjából fontos újabb mutációk felismerése, vizsgálati lehetőségek megteremtése szintén közös feladatunk, amelyet a hazai központok munkamegosztással, kooperációval oldhatnak meg. A génexpressziós analízis és más technikák révén olyan nagy a prognosztikailag kiemelt fontosságú új mutációk száma (sőt bizonyos új AML altípusok is megjelenhetnek), amely azt jelzi, hogy a WHO osztályozás revíziója, bővítése hamarosan szükségesé válhat.

Az indukciós, posztindukciós kemoterápiás protokollok jól standardizáltak, s a szigorú nemzetközi felfogás ezektől – nagyon helyesen – csak akkor enged eltérést, ha az szabályszerű tanulmány keretében történik. A refrakter és általában a 65 év feletti esetek kezelése továbbra is nagyon nehéz. Az ismert nagyszámú, sajnos nálunk nem vagy rendkívül nehezen elérhető újabb szerek (arzen-trioxid, Mylotarg, farnezil-transzferáz-gátlók stb.) sokat segíthetnek a kezelés még differenciáltabbá és eredményesebbé tételében.

IRODALOM: 1. Appelbaum, F. R., Rowe, J. M., Radich, J. és mtsai: Acute myeloid leukemia. Education Book, American Society of Hematology, 2002, 1, 62-99. – 2. Bahng, H., Je-Hwan, L., Jin-Hee, A. és mtsai: Combination chemotherapy utilising continuous infusion of intermediate dose cytarabine for refractory or recurrent acute myeloid leukemia. *Leukemia Research*, 2001, 25, 213-216. – 3. Beran, M., Kantarjian, H.: Topotecan in the treatment of hematologic malignancies. *Semin. Hematol.*, 1998, 35, 26-31. – 4. Bishop, J. F., Matthews, J. P., Young, G. A. és mtsai: A randomized study of high dose cytarabine in induction of acute myeloid leukemia. *Blood*, 1996, 87, 1710-1717. – 5. Bloomfield, C. D., Lawrence, D., Byrd, J. C. és mtsai: Frequency of prolonged remission duration after high dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype. *Cancer Res.*, 1998, 58, 4173-4179. – 6. Borbényi Z., Varga G.: Az időskori akut leukémia kezelése. *Orv. Hetil.*, 2002, 143, 347-350. – 7. Brunning, R. D., Matutes, E., Harris, N. L. és mtsai: Acute myeloid leukemia. In: WHO Classifications of tumours, Pathology and genetics (Szerk.: Jaffe, E., Harris, N. L., Stein, W., Vardiman, J. W.) IARC Press, Lyon, 2001, 75-106. old. – 8. Burnett, A. K., Goldstone, A. H., Stevens, R. M. és mtsai: Randomised comparison of addition of autologous bone-marrow transplantation to intensive chemotherapy for acute myeloid leukemia in first remission, results of MRC AML 10 trial. 1998, *Lancet*, 351, 700-708. – 9. Burnett, A. K.: Tailoring the treatment of acute leukemia. *Curr. Opin. Hematol.*, 1999, 4, 247-252. – 10. Burnett, A. K.: AML, treatment of adults under 60 years. *Rev. Clin. Exp. Hematol.*, 2002, 6, 26-35. – 11. Cripe, L. D., Hinton, S.: Acute myeloid leukemia in the adults. *Curr. Treat. Options Oncol.*, 2000, 1, 9-17. – 12. Estey, E., H., Thall, P., David, C.: Design and analysis of trials of salvage therapies in AML. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 1997, 40, 9-12. – 13. Estey, E., H., Thall, P., F., Pierce, S. és mtsai: Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia without cytarabine. *J. Clin. Oncol.*, 1997, 15, 483-490. – 14. Estey, E., H.: Treatment of relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Leukemia*, 2000, 14, 476-479. – 15. Estey, E., H.: Therapeutic options for acute myelogenous leukemia. *Cancer*, 2001, 92, 1059-1073. – 16. Feldman, E. J. (Szerkesztőségi közlemény): Commentary, dose intensive chemotherapy in acute myeloid leukemia. *Leukemia Research.*, 2001, 25, 217-219. – 17. Ferrara, F., Del Vecchio, L.: Acu-

te myeloid leukemia with t(8:21)AML1/ETO: a distinct biological and clinical entity. *Haematologica*, 2002, 87, 306-319. – 18. Fleischack, G., Hasan, C., Graf, N. és mtsai: IDA-FLAG, an effective remission-induction therapy for poor prognosis AML, phase II trial. *Br. J. Haematol.*, 1998, 102, 647-655. – 19. Freireich, E., J.: Four decades of therapy for AML. *Leukemia* 1998, 12, 54-56. – 20. Giles, J., G., Keating, A., Goldstone, A., H. és mtsai: Acute myeloid leukemia. Education Book, American Society of Hematology, 2002, 3, 73-98. – 21. Gilliland, D., G.: Molecular genetics of human leukemia. *Leukemia*, 1998, 12S, 7-12. – 22. Gorin, N., Estey, E., Jones, R., J. és mtsai: New developments in the therapy of acute myeloid leukemia. Education Book, American Society of Hematology, 2000, 1, 69-99. – 23. Griffin, J. D., Young, D., Herrmann, F. és mtsai: Effects of recombinant human GM-CSF on proliferation of clonogenic cells in AML. *Blood*, 1986, 67, 1448-1453. – 24. Grimwade, D., Walker, H., Oliver, F. és mtsai: The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML, analysis of 1,612 patients entered into MRC AML10 trial. *Blood*, 1998, 92, 2322-2333. – 25. Hiddemann, W., Kern, W., Schoch, C. és mtsai: Management of acute myeloid leukemia in elderly patients. *J. Clin. Oncol.*, 1999, 17, 3569-3576. – 26. Hiddemann, W., Büchner, T.: Current status and perspectives of therapy for acute myeloid leukemia. *Seminars in Hematol.*, 2001, 38, 3-9. – 27. Kern, W., Schleyer, E., Braess, J. és mtsai: Efficacy of fludarabine, intermittent high dose cytosinarabioside, and mitoxantrone (FIS-HAM) salvage therapy in highly resistant acute leukemia. *Ann. Hematol.*, 2001, 80, 334-339. – 28. Kyoji, H., Naoe, T.: FLT3 in human hematologic malignancies. *Leuk. Lymphoma.*, 2002, 43, 1541-1547. – 29. Lofti, K., Zackrisson, A-L., Peterson, C.: Comparison of idarubicin and daunorubicin regarding intracellular uptake, induction of apoptosis and resistance. *Cancer Letters*, 2002, 178, 141-149. – 30. Lowenberg, B., Downing, J. R., Burnett, A.: Acute myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 14, 1051-1062. – 31. Mecucci, C., Rosati, R., Starza, E., L.: Genetic profile of acute myeloid leukemia. *Rev. Clin. Exp. Hematol.*, 2002, 6, 3-25. – 32. Mehta, J., Powles, R., Treleaven, J. és mtsai: The impact of karyotype on remission rates in adult patients with de novo AML receiving high-dose cytarabine based induction chemotherapy. *Leuk. Lymphoma*, 1999, 34, 553-560. – 33. Perez-Atayde, A., R., Sallan, S., E., Tedrow, U. és mtsai: Spectrum of tumor angiogenesis in the bone marrow of children with acute leukemia. *Am. J. Pathol.*, 1997, 150, 815-821. – 34. Rák K.: Mai lehetőségek és törekvések a heveny leukemiák kezelésében. *Orv. Hetil.*, 1968, 109, 675-683. – 35. Ross, D. D.: Novel mechanisms of drug resistance in leukemia. *Leukemia*, 2000, 14, 467-473. – 36. Rowe, J. M.: Uncertainties in the standard care of acute myelogenous leukemia. *Leukemia*, 2001, 15, 677-679. – 37. Sanz, M., A., Martin, G., Rayon, C. és mtsai: A modified AIDA protocol with anthracycline based consolidation results in high antileukemic efficacy and reduced toxicity in newly diagnosed PML/RAR-alpha-positive acute promyelocytic leukemia. *PETHEMA Group. Blood.*, 1999, 94, 3015-3021. – 38. Schiller, G. J.: Treatment of resistant disease. *Leukemia*, 1998, 12S, 20-24. – 39. Schoch, C., Haferlach, T.: Cytogenetics in acute myeloid leukemia. *Curr. Oncol. Rep.* 2001, 4, 390-397. – 40. Sievers, E. L., Larson, R. A., Estey, E.: Preliminary results of the efficacy and safety of CMA-676 in patients with AML in first relapse. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 1999, 18, 21-22. – 41. Stanisic, S., Kalacyo, M.: Treatment of refractory and relapsed acute myeloid leukemia. *Expert. Rev. Anticancer Ther.*, 2002, 2, 287-295. – 42. Striewalt, D. L., Meshinchi, S., Radich, J., P.: Molecular targets in acute myeloid leukemia. *Blood Rev.*, 2003, 17, 15-23. – 43. Tallman, M., S., Nabhan, C., Feusner, H. és mtsai: Acute promyelocytic leukemia, evolving therapeutic strategies. *Blood*, 2002, 99, 759-767. – 44. Todd, W. M.: Acute myeloid leukemia and related conditions. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, 2002, 16, 301-319. – 45. Terstappen, L., W., Safford, M., Unterhalt, M. és mtsai: Flow-cytometric characterization of acute myeloid leukemia. *Leukemia*, 1992, 6, 993-1000. – 46. Thirman, M. J., Larson, R. A.: Therapy related acute myeloid leukemia. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, 1996, 10, 293-320. – 47. Udvardy M.: Disszeminált intravasculáris coagulatio (DIC). *Orv. Hetil.*, 2001, 142, 2243-2251. – 48. Vardiman, J., W., Harris, N. L., Brunning, R. C.: The WHO classification of myeloid neoplasms. *Blood*, 2002, 100, 2292-2302. – 49. Wilman, C., L.: Molecular evaluation of AML. *Semin. Hematol.*, 1999, 36, 390-400. – 50. Zhang, P., Whang, S. Y., Hu, X., H.: Arsenic trioxide treated 72 cases of acute promyelocytic leukemia. *Clin. J. Hematol.*, 1996, 17, 58-62.

(Udvardy Miklós dr., Debrecen, Nagyerdei krt. 98. 4012)

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ könyveiből

Család – pszichiátria – terápia

Szerkesztette: Koltai Mária

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



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



A pszichiátria rövidített kézikönyve

Szerkesztette: Füredi János, Németh Attila, Tariska Péter

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

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



MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

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

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

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

Egy új vérnyomás-variabilitási paraméter, a vérnyomás-volatilitás alkalmazása 1-es típusú diabetes mellitusban

Ruzicska Éva dr.¹, Nagy Viktor dr.¹, Sármán Beatrix dr.¹, Skoumal Réka² és Somogyi Anikó dr.¹

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest (igazgató: Tulassay Zsolt dr.)¹

I. Belgyógyászati Klinika (igazgató: de Châtel Rudolf dr.)²

Bevezetés: Diabetes mellitusban az autonóm neuropathia csökkenti a szívfrekvencia variabilitását, és ezzel párhuzamosan a vérnyomás diurnális ritmusa megszűnik. Feltételezhető, hogy e hemodinamikai paraméterek változásával is összefüggésben van az a tény, hogy 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek cardiovascularis szövődményei 2–4-szer gyakoribbak, mint az egészséges egyéneké. A volatilitás egy új vérnyomás-variabilitási paraméter, az időben egymást követő vérnyomásértékek hányadosának szórása. Jól mutatja a 24 órás vérnyomás-ingadozást, mert a mérések sűrűségének megfelelően követi a mért adatok változásait. A szerzők információkat gyűjtöttek arról, hogy a vérnyomás-volatilitás és a rutin klinikai gyakorlatban használt vérnyomás-variabilitási paraméterek (diurnális index, standard deviáció) milyen kapcsolatban állnak egymással. **Célkitűzés:** A vizsgálat célja 1-es típusú diabeteses betegek (DM) és egészséges kontrollok (K) vérnyomás-variabilitási paramétereinek összehasonlítása volt. **Betegek és módszerek:** A vizsgálatot 43 ismert DM betegben és 45 K egyénen végezték. Az ABPM vizsgálat Meditech ABPM 02 monitorral történt, munkanapokon, a reggeli órákban felhelyezve. **Eredmények:** Az ABPM vizsgálat a diabeteses betegek systolés volatilitását szignifikánsan alacsonyabbnak találta, ha az összes K és DM beteget hasonlították össze (systolés volatilitás: $0,175 \pm 0,014$ vs. $0,133 \pm 0,011$ $p < 0,026$). A normotóniás K és a DM beteget összehasonlítva a diabeteses betegek systolés volatilitása szintén szignifikánsan alacsonyabbnak mutatkozott (systolés volatilitás: $0,177 \pm 0,021$ vs. $0,128 \pm 0,016$ $p < 0,036$). **Következtetés:** 1-es típusú diabetes mellitusban normális és emelkedett vérnyomás-tartományban is alacsonyabb a vérnyomás-variabilitás, mint az egészséges kontrollcsoportban. Normotóniában más vérnyomás-variabilitást jellemző paraméterekkel (diurnális index, standard deviáció) még nem mutatható ki változás.

Kulcsszavak: diabetes mellitus, volatilitás, hypertonia, ABPM

New parameter for determining the blood pressure variability in type 1 diabetic patients and in healthy controls. *Introduction:* In diabetes the heart rate variability is decreased because of the autonomic neuropathy and parallel with this phenomenon the overnight blood pressure fall is lost. Presumably this change in the hemodynamic parameters is connected with the fact that the cardiovascular complications in type 1 diabetic patients are 2-4 times more frequent than in healthy patients. The volatility, as a new factor, is the dispersion of the proportion of the blood pressure values following each other. It exactly reflects the 24-hour blood pressure fluctuation, while the dipper/non-dipper determination differentiates only between the daytime and night-time average blood pressure values. The volatility follows the changes of the measured values in accordance to the frequency of the measurements during the whole day. *Aim:* Our aim was to compare the blood pressure variability of type 1 diabetic patients (DM) and healthy controls (C). *Patients and methods:* The authors examined 43 diabetic patients from our outpatient clinic and 45 healthy people. The blood pressures were measured with Meditech ABPM 02 monitor on workdays. The measurements started in the mornings. The frequency of the measurements was 20 minutes during the day and 50 minutes at nighttime. The authors took the history of all the patients and detailed laboratory results. The patients also had ophthalmology examination, ECG and echocardiography tests. *Results:* During the Ambulatory Blood Pressure Monitoring we found that the systolic volatility of blood pressure values was significantly lower in DM compared to C patients. Systolic volatility: 0.133 ± 0.011 vs. 0.175 ± 0.014 $p < 0.026$. Comparing only the normotonic C and DM group systolic volatility of blood pressure values were significantly lower in DM. Systolic volatility: 0.128 ± 0.016 vs. 0.177 ± 0.021 $p < 0.036$. *Conclusion:* It is an important new finding that in type 1 diabetic patient the volatility – a new parameter for determining blood pressure variability – is lower than in the healthy control group. At normotension state other parameters describing the blood pressure variability (like diurnal index or standard deviation) could not show this change.

Key words: diabetes mellitus, volatility, hypertension, ABPM

A cukorbetegség gyakran társul egyéb rizikótényezőkkel, pl. hypertoniával, hyperlipoproteinaemiával, obesitással. Az érelmeszesedés rizikótényezőinek társulása hatványozottan segíti elő a cukorbetegség súlyos cardiovascularis szövődésének kialakulását. Az 1-es típusú cukorbetegség mintegy 30%-a szenved magas vérnyomásban. A 2-es típusú, középkorú cukorbeteg 40–60%-a hypertoniás, és e betegeknek a micro-, és macrovascularis komplikációk rizikója is fokozottan nő. Ugyanezen betegek mintegy 40%-a a diabetes felismerésekor már hypertoniás (2). Cukorbetegben, a 24 órás vérnyomás-monitorozás (ABPM – ambulatory blood pressure monitoring) alapján nyert adatok arra utalnak, hogy a diurnális vérnyomás-ingadozás csökkenése az egyik első jele a vérnyomás-szabályozás zavarának, és azokon a betegekben is észlelhető, akiknél alkalmasszerű vérnyomméréssel a hypertonia még nem mutatható ki (11). A hypertoniás betegek 5–25%-a (etnikumtól függően) cukorbeteg. A cukorbeteg hypertoniások cardiovascularis halálása kétszerese a nem cukorbeteg hypertoniásokénak (2).

A hypertonia és a cukorbetegség kapcsolata 1-es típus és 2-es típusú cukorbetegségben különbözik (19). Inzulindependens cukorbetegségben a hypertonia és a cukorbetegség késői szövődésének kialakuló vesebetegség között szoros összefüggést lehet kimutatni (23). Nem inzulindependens cukorbetegségben a magas vérnyomás általában a metabolikus szindróma (obesitas, hyperglykaemia, hyperinsulinaemia, dyslipidaemia) részjelenségeként alakul ki.

A hypertonia következménye cukorbetegségben

A cukorbetegség és a hypertonia együttes előfordulásának egyik legfontosabb következménye, a korai atherosclerosis. A cukorbetegségre jellemző érendszeri elváltozások érinthetik a kis- illetve a nagyereket is. A betegek életminőségét és életkilátásait az érkárosodás következtében kialakult szervkárosodás határozza meg.

Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) 1979-ben az enyhe hypertoniát 140/90 Hgmm-ben határozta meg (26). Az utóbbi években két tanulmány is megállapította, hogy cukorbetegknél az érszövődések elkerülése céljából különösen fontos, hogy a diabetes optimális kezelése mellett a vérnyomás-beállítás is megfelelő legyen. E vizsgálatok az optimális célértékeket is meghatározták, melyek különböznek a nem cukorbeteg egyénekben meghatározottaktól.

A HOT vizsgálatban (Hypertension Optimal Treatment) egy alcsoport-analízis során 1501 cukorbeteg vizsgáltak 3,8 éven keresztül. Azoknál a betegek-

nél, akiknél a vérnyomás diastolés értékét 80 Hgmm-re vagy az alá csökkentették, a cardiovascularis halálzás harmadára csökkent azokhoz képest, akiknek a diastolés vérnyomása 90 Hgmm, vagy magasabb volt.

A UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) 1148, 2-es típusú cukorbetegre vont be a vizsgálatba. Az átlagos követési idő 8,4 év volt. A beteget a vérnyomásmértékek alapján két csoportra osztották: szoros vérnyomáskontrollú (150/80 Hgmm alatt) és kevésbé szoros kontrollú (180/105 Hgmm alatt) betegcsoportokra. A betegek halálzásáért 59%-ban cardiovascularis betegség volt felelős. A szoros vérnyomáskontrollú betegeknek a stroke 44%-os és a microvascularis szövődések 37%-os csökkenését mutatták ki a kevésbé szoros kontrollú betegekhez képest.

Az elvégzett klinikai vizsgálatok alapján a vérnyomás kívánatos célértéke 130/85 Hgmm, illetve vesebeteg cukorbetegknél 125/80 Hgmm alatti (11).

Jelenleg a cukorbeteg hypertoniájának korai kimutatására és a kezelés ellenőrzésére az ambuláns vérnyomás-monitorozás a legmegfelelőbb eszköz.

Vérnyomás-variabilitás

Már régóta ismeretes, hogy a vérnyomás rövid időtartamon belül jelentősen változhat. Az ingadozás mértékére jellemző érték a vérnyomás-variabilitás. A variabilitásnak több komponense van, megkülönböztetünk *nagy frekvenciájú, alacsony frekvenciájú és igen alacsony frekvenciájú* komponenseket. Ezeket a baroreflex, a sympathicus és parasympathicus tónus, illetve hormonális és a különböző szervek működésében bekövetkező változások irányítják (1).

A variabilitás meghatározására több módszert is alkalmazhatunk, legegyszerűbben a naponta mért legmagasabb és legalacsonyabb értékek különbségével jellemezhetjük. Kiszámolható az összes mért érték átlaga és annak standard deviációja is (3). A változékonyság jellemzője lehet a nappali és az éjszakai átlag aránya vagy különbsége, illetve ennek viszonya a nappali értékhez. A vérnyomás napszaki ingadozása a populáció mintegy 93%-ban kimutatható – ez a diurnális ritmus. A vérnyomás napszaki változása a nappali magasabb és az éjszakai alacsonyabb fázisra osztható.

Az éjszakai vérnyomáscsökkenés mértékéről a diurnális index (DI) ad információt, ami a nappali-éjszakai vérnyomáskülönbség a nappali érték százalékában kifejezve, mind a systolés, mind a diastolés értékek esetében. A megfelelő éjszakai vérnyomáscsökkenéssel jellemezhetőket „dipperek”-nek (DI > 10%), azokat, akiknél ez nem következik be „non-dipperek”-nek (DI < 10%) nevezték el, illetve léteznek az „extrém dipperek”, ahol ez az érték > 20% (14). Diabetesben megfigyelték, hogy az éjszakai vérnyomásesés elmarad – még a hypertonia, mint késői szövődés megjelenése előtt – valószínűleg a sympathicus tónus csökkenésének hiánya miatt (6).

A hypertoniás időindex azt jelzi, hogy a vizsgált időtartam hány százalékában haladta meg a vérnyomás a normális értéket. Ha a hypertoniás időin-

Rövidítések: ABPM = 24 órás vérnyomás-monitorozás; BMI = testtömeg index; DI = diurnális index; DM = diabetes mellitus; HRV = szívfrekvencia-variabilitás; K = kontroll személyek; SD = standard deviáció; SI = simasági index

dex 15% feletti értéktartományban van, akkor hypertonia, 40% felett célszervkárosodás valószínűsíthető.

A hiperbáriás impact a normális értéket meghaladó vérnyomást nemcsak időben, hanem a nyomás mértékét is kifejező egységben (Hgmm/óra) adja meg (normális esetben < 60). A vérnyomásátlag szórása (SD, standard deviáció) a vérnyomás rövid távú változékonyságát jelzi, a baroreflex érzékenységének és az autonóm cardiovascularis neuropathiának egyik legérzékenyebb mutatója. Prospektív vizsgálatok arra utalnak, hogy az SD az echokardiográfiával mért balkamra-hypertrophia, valamint cardiovascularis kóresemények független előrejelzője volt, érzékenyebb, mint az átlagvérnyomás (16).

Az eredmények szerint a hirtelen vérnyomásugrások az akut ischaemiás myocardialis történéseknek és a stroke-nak is komoly kockázati tényezői közé tartoznak, az átlagvérnyomástól függetlenül. Ismeretes az is, hogy a cardiovascularis morbiditás cirkadián előfordulásának maximuma a kora reggeli gyors vérnyomás-emelkedés idejével egybeesik. Az ABPM-mel mérhető további paraméterek közé tartozik a napi átlagos pulzusnyomás, mely a systolés-diaistolés vérnyomásátlagok különbsége. A 24 órás pulzusnyomás bizonyítottan önálló cardiovascularis rizikófaktor, kóros, ha > 53 Hgmm (24).

A smoothness vagy simasági index (SI) kiszámításához az óránkénti vérnyomásátlagok különbségének átlagértékét osztjuk ezek standard deviációjával. Ezt a faktort gyógyszerek vérnyomáscsökkentő hatásának vizsgálatoknál használják. Szignifikáns korrelációt mutat a célszervkárosodások regressziójával (10).

Munkacsoportunk is kidolgozott egy új paramétert, ami egyszerű matematikai képlet segítségével kielégítően megadja egy változó variabilitását. A módszer lényege, hogy a 24 óra alatt, adott időnként megmért és a mérések időpontja szerint sorba rendezett vérnyomásértékeket elosztjuk egymással, mindig a későbbi mérés értékét a korábbival, majd kiszámítjuk a kapott számsor szórását. Ezt a számot nevezzük volatilitásnak.

Mint láthatjuk, a vérnyomás variabilitását sokféleképpen lehet jellemezni, de mindmáig nem sikerült egy egységes, minden igénynek megfelelő paramétert találni. Nincs egységes álláspont arra vonatkozólag sem, hogy egészségesekben a vérnyomás milyen határok között ingadozhat. Egyes paraméterek figyelembe veszik az átlagos vérnyomásértékeket, és e paramétereknél a kóros értékek a magasabb tartományokban jelentkeznek. Az általunk használt vérnyomás-volatilitás – a számítási módszer alapján – a 24 órás átlagos ingadozásról ad felvilágosítást. Mértékegysége nincs, normálértéke statisztikailag megfelelő számú mérési adatból határozható meg. Értéke tehát nagyobb lesz, ha a vérnyomás időben nagyon ingadozó, alacsony pedig akkor, ha homogénebb értékeket mérünk. Ezáltal korán utalhat a fiziológiás vérnyomás ingadozás elmaradására.

Vizsgálatunkban arra kerestünk választ, hogy milyen új információt nyújt a volatilitás vizsgálata a klinikai gyakorlatban, illetve hogy a cukorbetegség hatással van-e a napi vérnyomásprofil rövid távú változékonyságára.

Betegek és módszer

A Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika Anyagcsere Ambulanciáján kezelt 43, 1-es típusú diabeteses beteg (DM) és 45 egészséges kontroll (K) önként jelentkező vérnyomás-variabilitását hasonlítottuk össze.

Minden vizsgálati személy írásbeli és szóbeli tájékoztatás után beleegyező nyilatkozatot írt alá. A kutatásokat az Egyetem Tudományos Kutatás-Értékelési Bizottságának engedélyével (TUKEB: 99-1/1994) végeztük.

Kizárási kritériumok: kóros vese- és/vagy májfunkciós értékek, előrehaladott cardiovascularis megbetegedés (NYHA III–IV), hematológiai betegség, malignus tumoros betegség a vizsgálat idején, vagy az azt megelőző 4 hétben, bármilyen akut megbetegedés, hormontartalmú gyógyszerek szedése (kontraceptívumok is).

Az ABPM vizsgálat Meditech ABPM 02 monitorral történt, munkanapokon, a reggeli órákban felhelyezve, a mérés gyakorisága: nappal 20, éjjel 50 perc. Anamnéziszfelvétel, fizikális status rögzítés, rutin laboratóriumi vizsgálat, szemeszeti vizsgálat, EKG történt.

A klinikai laboratóriumi paraméterek meghatározása Hitachi 717 automata (Diapack, Dialab GmbH, Ausztria) segítségével történt. A HbA_{1c} meghatározása immunturbidimetriával történt (Boeringer-Mannheim, Németország) Abbott IMX analizátoron (Abbott Laboratories, Illinois, USA).

A vizsgálatban részt vevők adatai az 1. táblázatban találhatók.

1. táblázat: A vizsgálatban részt vevők adatai

	Kontroll	DM
Kor (év)	40,97 ± 9,09	*35,09 ± 12,7
Férfi/nő	17/28	22/21
BMI (kg/m ²)	26,02 ± 4,71	25,33 ± 5,09
HbA _{1c} (mmol/l)	5,23 ± 0,4	*8,37 ± 1,79
Nyugalmi vérnyomás átlag (Hgmm)	115/73	119/72
Dohányzók száma	14	17
Se-koleszterin(mmol/l)	5,19 ± 0,15	5,2 ± 0,17
Se-TG(mmol/l)	1,16 ± 0,09	1,12 ± 0,09
Se-HDL(mmol/l)	1,67 ± 0,04	1,77 ± 0,15
Pozitív családi anamnézis	7	5
Antihypertensívumot szedők száma	5	12
Betegségtartam (év)	–	13 ± 1,7

DM = diabetes mellitusban szenvedő betegek

* Kontroll vs. DM, p < 0,05

A vérnyomás-volatilitás kiszámítása. A 24 óra alatt adott időnként megmért és a mérések időpontja szerint sorba rendezett vérnyomásértékeket elosztjuk egymással, mindig a későbbi mérés értékét a korábbival, majd kiszámítjuk a kapott számsor szórását. Volatilitás = SD.

Statisztikai számítások. Két csoport közötti különbség értékelésére kétmintás t-próbát, a vizsgált paraméterek közötti kapcsolat elemzésére korrelációanalízist végeztünk „Student's test” analitikai programcsomag segítségével.

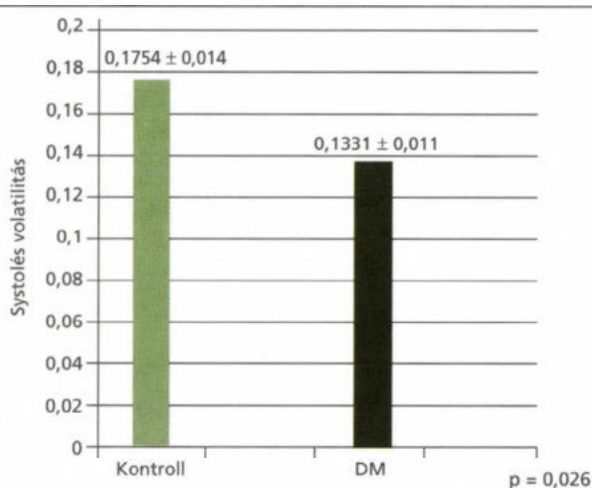
Az eredményeket, adatokat átlag ± SD (standard deviancia) értékekben adtuk meg. A szignifikancia értékét az irodalomban is elfogadott p < 0,05 értékben határoztuk meg.

Eredmények

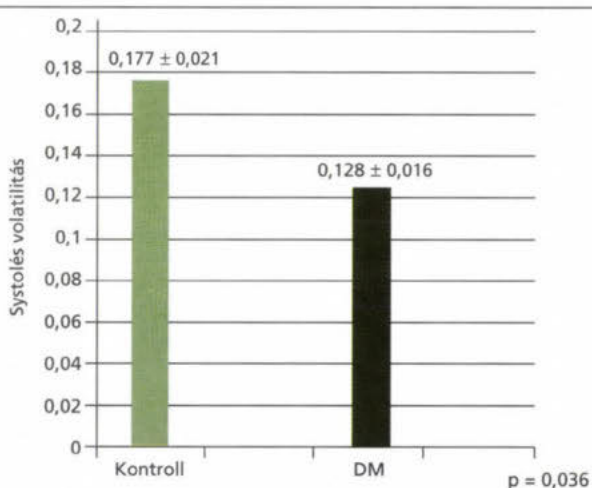
Vérnyomás-volatilitás

Az összes K és DM személyt összehasonlítva a cukorbetegség systolés volatilitását szignifikánsan alacsonyabbnak találtuk (1. ábra). A diastolés volatilitás szintén alacsonyabbnak bizonyult, ez az eltérés viszont nem volt szignifikáns (kontroll vs. DM: $0,24 \pm 0,02$ vs. $0,19 \pm 0,02$, ns).

A normotóniás K (n = 21) és normotóniás DM (n = 21) személyeket összehasonlítva a diabeteses betegek systolés volatilitását szintén szignifikánsan alacsonyabbnak találtuk (2. ábra). Normotóniásnak minősült, akinek az ABPM alapján mért hypertóniás időindexe nem haladta meg a 15%-ot. A normotóniás résztvevők adatai a 2. táblázatban találhatók.



1. ábra: A vizsgálatban részt vevők systolés volatilitása DM = 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek; K = normotóniás kontroll egyének



2. ábra: A normotóniás egyének systolés volatilitása DM = 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek; K = normotóniás kontroll egyének

2. táblázat: A normotóniás résztvevők adatai

	Kontroll	DM
Kor (év)	39,46 ± 9,44	*33,79 ± 11,7
Férfi/nő	8/13	12/9
BMI (kg/m ²)	25,08 ± 4,6	24,42 ± 4,17
HbA _{1c} (mmol/l)	5,2 ± 0,08	*8,15 ± 0,33
Nyugalmi vérnyomás átlag (Hgmm)	109/69	113/69
Dohányzók száma	7	14
Se-koleszterin (mmol/l)	5,68 ± 0,17	*4,9 ± 0,2
Se-TG (mmol/l)	1,22 ± 0,11	1,13 ± 0,12
Se-HDL (mmol/l)	1,31 ± 0,09	1,53 ± 0,05
Pozitív családi anamnézis	4	3
Betegségtartam (év)	-	10,77 ± 2,03

DM = diabetes mellitusban szenvedő betegek
* Kontroll vs. DM, p < 0,05

A diastolés volatilitás szintén alacsonyabbnak bizonyult, ez az eltérés nem volt szignifikáns (kontroll vs. DM: $0,26 \pm 0,03$ vs. $0,19 \pm 0,03$, ns).

A diabeteses csoportot szövődmenyes és késői szövődmenyes már rendelkező alcsoportokra bontottuk. Szövődmenyeseknek tekintettük a microalbuminuriát, ahol a 24 órás albuminürítés 30–300 mg közé esett (n = 19), illetve a retinopathiát (n = 8). Szövődmenyesnek n = 23 beteg bizonyult. Minden esetben azt találtuk, hogy a késői szövődmenyes rendelkező alcsoportokban mind a systolés mind a diastolés volatilitás magasabb, a szövődmenyes diabeteses betegekhez képest, bár ezek az eltérések nem bizonyultak szignifikánsnak. Ennek magyarázatául szolgálhat a betegek vérnyomáscsökkentő gyógyszeres kezelése (ACE-gátlók, β -receptor-blokkolók, kalciumcsatorna-gátlók, vizelet-hajtók, illetve ezek kombinációi), melyek befolyással lehetnek a vérnyomás-variabilitás alakulására.

Diurnális index

Az összes K és DM beteget összehasonlítva a diurnális indexben nem találtunk szignifikáns különbséget (kontroll vs. DM: $11,02 \pm 0,85$ vs. $10,38 \pm 1,22$, ns). A normotóniás K és DM beteget összehasonlítva sem találtunk a diurnális indexben különbséget (kontroll vs. DM: $10,56 \pm 1,1$ vs. $10,23 \pm 1,32$, ns).

A vérnyomásátlag szórása (SD)

Az összes K és DM beteget összehasonlítva az SD-ben nem találtunk szignifikáns különbséget (kontroll vs. DM; systolés SD: 10,89 vs. 10,48 ns és diastolés SD: 9,9 vs. 8,1 ns). A normotóniás K és DM beteget összehasonlítva sem találtunk különbséget (kontroll vs. DM; systolés SD: 7,7 vs. 6,51 ns és diastolés SD: 8,34 vs. 7,64 ns).

Nemi különbségek

A férfiak szövődmenyes diabeteses csoportjában (n = 9) mind a systolés mind a diastolés volatilitás alacsonyabb volt, mint a nőknél (n = 14), mely eltérés nem bizonyult szignifikánsnak (férfiak vs. nők).

systolés érték: $0,11 \pm 0,01$ vs. $0,13 \pm 0,03$, ns és férfiak vs. nők diastolés érték: $0,17 \pm 0,01$ vs. $0,2 \pm 0,08$, ns). A szövődményes csoportban (8 férfi és 12 nő) nem volt a nemek között különbség kimutatható.

Korreláció

Az összes vizsgált egyénre vonatkoztatva a systolés volatilitás jól korrelált a BMI-vel ($r = 0,95$). Nem korrelált sem a systolés, sem a diastolés volatilitás a HbA1C -vel, a lipidszintekkel, az életkorral, illetve a betegségtartammal sem.

Megbeszélés

Eredményeink szerint a 24 órás ambuláns vérnyomás-monitorozás során kapott vérnyomásértékekből a volatilitás egyszerűen számolható. A vérnyomás-volatilitás 1-es típusú diabetes mellitusban már a normotoniás cukorbetegekben is kisebb, mint az egészséges kontrollcsoportban. Magyarázhatja ezt, hogy a spontán baroreflex érzékenység a cukorbetegekben, az autonóm idegrendszeri reguláció zavara nélkül is csökkent. A hypertóniásokban és az idősekben a baroreflex érzékenység szintén csökkent. Hypertóniás betegekben a 24 órás vérnyomás-variabilitás alakulása fontos lehet a betegek kezelése szempontjából (15). Hypertóniás betegekben az emelkedett systolés vérnyomás-variabilitás (> 15 Hgmm) a korai érelmeszesedés fokozott kockázatával mutatótt korrelációt, illetve a cardiovascularis eseményekkel. A szervkárosodás az emelkedett nappali átlagvérnyomással is összefüggést mutatott. A 24 órás SD emelkedése korrelációt mutat a szervkárosodások évek alatti kialakulásával (20). A cardiovascularis morbiditást is magasabbnak találták a nagyobb vérnyomás-variabilitású betegekben azokhoz képest, akiknek ez az érték alacsonyabb volt (9). Egy újonnan megjelent tanulmány egy kisebb város teljes populációján vizsgálta a vérnyomás-variabilitás és a balkamrai tömegindex közötti összefüggéseket (21). Mancia és mtsai megállapították, hogy a balkamrai tömegindex és a vérnyomás-variabilitás között pozitív korreláció van a vizsgált teljes populációra nézve, ami prognosztikus jelentőségű. A vérnyomás-variabilitását első, második ciklikus komponenssel és egy úgynevezett egyéni maradék variabilitással jellemezték, mely módszer nem egységesen elfogadott az irodalomban (17). Prattichizzo saját módszerét, melyet variációs indexnek nevezett (a 24 órás vérnyomásértékek SD-je/az átlagos vérnyomás négyzetgyöke) jobb paraméternek tartja a variabilitás meghatározására, mert ez az érték független a diastolés átlagvérnyomástól (18).

A vérnyomás-variabilitás mérését nem választjuk el a szívfrekvencia-, és ennek variabilitásában (HRV – heart rate variability) bekövetkező változásoktól. A HRV egyes jellemzőinek értékelése révén hasznos információt nyerhetünk a vegetatív idegrendszer modulációjáról egészséges egyéneknél, il-

letve különböző betegségekben vagy klinikai szituációkban (7). A módszer alapkonceptiója, hogy a szív felé irányuló sympathicus és vagusaktivitás felelős az egyes ütések között kialakuló időbeni különbségekért, fluktuációért. Furlan és mtsai meggyőzően bizonyították a napi bioritmusból kialakuló változásokat (5). Normális vérnyomás mellett az alacsony frekvenciájú komponens éjjel szignifikánsan esik, majd reggel 6 óra körül emelkedni kezd, és eléri a nappali értéket. Ezzel párhuzamosan a magas frekvenciájú komponens az esti órákban emelkedik, majd a reggeli órákban csökken. Az indirekt vegetatív jellemzők követték a vérnyomás napi hullámzását. Kékes és mtsai óras bontásban jellemezte a szívfrekvenciát és a HRV-t (8).

Eredményeik arra utalnak, hogy a nap különböző szakaszaiban mért eltérő vérnyomásértékekhez tartozó szívfrekvencia-variabilitási jellemzők tükrözhetik az autonóm idegrendszerben bekövetkező változásokat. Ezen behatások magyarázzák meg a vérnyomásban kialakuló napi változásokat is, amelyet a dipper vagy non-dipper jelzővel illetünk. A szervi szövődmények vonatkozásában kimutatták, hogy azokban a normotoniás és hypertóniás egyéneknél, akiknél ez az éjszakai vérnyomásesés elmarad, a célszervkárosodás mértéke magasabb (12). 1-es típusú diabeteses betegekben a non-dipper típusú vérnyomásgadozás gyakoribb, feltehetőleg a diabetesben kialakuló autonóm neuropathiának, a megnövekedett extracelluláris folyadéknak és az éjszakai megnövekedett sympathicus tónusnak köszönhetően (13, 22). A cardiovascularis autonóm neuropathia növekedett mortalitási kockázatot jelent diabetesben (25). Mésangeau és mtsai kimutatták, hogy a szívfrekvencia és a vérnyomás-variabilitás vizsgálatával ez az elváltozás már tünetmentes diabetesben is észlelhető (12). 1-es típusú diabetesben a csökkent szívfrekvencia-variabilitáshoz emelkedett coronariameszesedés tartozik, és ez nem az ischaemiás károsodás másodlagos következménye (4).

A szívfrekvencia- és a vérnyomás-variabilitás mérésének létjogosultsága van a diabetes szövődményeinek korai kimutatásában. Mindaddig az irodalomban nincs egységesen elfogadott és minden szempontnak megfelelő paraméter a vérnyomás napi ingadozásának méréséhez. Az ABPM készülék segítségével nyert 24 órás vérnyomásértékekből a volatilitás meghatározása egy olyan új paramétert adhat az orvos kezébe – az eddig elfogadott paraméterek mellett – mely korábbi jelzője lehet a vérnyomás változásának és utalhat az autonóm neuropathia meglétére, illetve célszervkárosodásra.

A munka „A hepatológia immunológiai és szabad gyökös vonatkozásai” Ph.D. program „A diabetes mellitusszal kapcsolatban kialakuló késői szövődmények patomechanizmusának vizsgálata” alprogramja keretében, a 245/2000 számú ETT pályázat támogatásával készült.

IRODALOM: 1. Alföldi S., Barna I.: Ambuláns vérnyomás-monitorozás. A hypertónia kézikönyve. Szerk.: Farsang Csaba, Medintel Kiadó, Budapest, 2000, 171-193. old. – 2. American Diabetes Association: Standards of Medical Care for patients With Diabetes Melli-

tus. *Diabetes Care*, 2002, 25 (Suppl 1), S33-S49. – 3. *Clemen, D. L., Oikamura, T., Inagami, T. és mtsai:* Adrenergic and vagal influences on blood pressure variability. *Clin. Exp. Hypertens.* 1985, A7, 159-166. – 4. *Colhoun, H., Francis, D. P., Rubens, M. és mtsai:* The association of heart-rate variability with cardiovascular risk factors and coronary artery calcification. *Diabetes Care*, 2001, 24, 1108-1114. – 5. *Furlan, R., Guzzetti, S., Crivellaro, W. és mtsai:* Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. *Circulation*, 1990, 81, 537-547. – 6. *Hansen, H. P., Rossing, P., Tarnow, L. és mtsai:* Circadian rhythm of arterial blood pressure and albuminuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1996, 50, 579-585. – 7. Heart rate variability. Standard of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Eur. Heart J.*, 1996, 17, 354-381. – 8. *Kékes E.:* Szívfrekvencia- és vérnyomás-variabilitás. A hypertonia kézikönyve. Szerk.: Farsang Cs., Medintel Kiadó, Budapest, 2000, 149-155. old. – 9. *Kikuya, M., Hozawa, A., Ohokubo, T. és mtsai:* Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities. The Ohasama Study. *Hypertension*, 2000, 36, 901-906. – 10. *Mallion, J. M., Bauget, J. P., Siché, J. P. és mtsai:* Clinical value of ambulatory blood pressure monitoring. *J. Hypertension*, 1999, 17, 585-595. – 11. *Malmberg, K.:* Diabetológiai témájú közlemények adataira (Diabetológiai vonatkozású nagy klinikai vizsgálatok eredményei). *Diabetologia Hungarica*, 2001, 3, 159-160. – 12. *Mésangeau, D., Laude, D., Elghozi, J.-L.:* Early detection of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetic pigs using blood pressure and heart rate variability. *Cardiovasc. Res.*, 2000, 45, 889-899. – 13. *Mulec, H., Blohme, G., Kullenberg, K. és mtsai:* Latent overhydration and nocturnal hypertension in diabetic nephropathy. *Diabetologia*, 1995, 38, 216-220. – 14. *Opáril, S., Weber, M. A.:* *Hypertension*. W. B. Saunders Company,

United States, New York, 2000. – 15. *Palatini, P., Penzo, M., Racioppa, A. és mtsai:* Clinical relevance of night-time blood pressure and daytime blood pressure variability. *Arch. Int. Med.*, 1992, 152, 1855-1860. – 16. *Pickering, T. G., James, G. D.:* Ambulatory blood pressure and prognosis. *J. Hypertension*, 1994, 12, S29-S33. – 17. *Prattichizzo, F. R.:* New way to express ambulatory blood pressure variability. *Hypertension*, 2002, 40, 7e. – 18. *Prattichizzo, F. R., Franzoni, F., Galetta, F.:* A clinical classification of ambulatory blood pressure variability. *L'Internista*, 2002, 10, 36-39. – 19. *Ruzicska, É., Somogyi, A.:* Cukorbetegség és magas vérnyomás. Granum, 2000, 1, 10-18. – 20. *Sander, D., Kukla, C., Klingerhofer, J. és mtsai:* Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis. *Circulation*, 2000, 102, 1536-1541. – 21. *Sega, R., Corrao, G., Bombelli, M. és mtsai:* Blood pressure variability and organ damage in a general population. results from the PAMELA Study. *Hypertension*, 2002, 39, 710-714. – 22. *Spallone, V., Bernardi, L., Ricordi, L. és mtsai:* Relationship between the circadian rhythms of blood pressure and sympathovagal balance in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes*, 1993, 42, 1745-1752. – 23. *Székács B.:* A hypertonia kézikönyve. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2000. – 24. *Verdecchia, P., Schillaci, G., Borgioni, C. és mtsai:* Ambulatory blood pressure. A potent predictor of total cardiovascular risk in hypertension. *hypertension* 1998, 32, 983-988. – 25. *Ziegler, D.:* Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. prognosis, diagnosis and treatment. *Diab Metab Rev*, 1994, 10, 339-383. – 26. *World Health Organization.* Arterial Hypertension. Report of WHO expert committee on hypertension. WHO technical report series. 1979, No.62X.

(Ruzicska Éva dr., Budapest, Szentkirályi u. 46. 1088)

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ könyveiből



Csillagórák a tudományban

A molekuláris biológia diadalútja a Nobel-díjak tükrében

Venetianer Pál

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

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



Az AstraZeneca pályázati felhívása

Az AstraZeneca Kft. összhangban a 22/2001 (VI. 1.) EüM rendelettel az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek reklámozásáról és ismertetéséről, nyilvános pályázatot hirdet szakorvosok részére.

A pályázat célja támogatást nyújtani:

- szakmai továbbképzésre,
- hazai és külföldi konferencia részvételre,
- betegellátást biztosító rendelő felszereltségének javítására.

A pályázat benyújtása

Pályázni az AstraZeneca Kft. e célra szolgáló formanyomtatványának kitöltésével és benyújtásával lehet.
Egy pályázó félévente egyszer nyújthat be pályázatot.¹

A formanyomtatvány hozzáférhető telefonon érkező kérésre postai úton, valamint az AstraZeneca Kft. területi képviselőin és munkatársain keresztül. A pályázatot két példányban személyesen vagy ajánlott levélben lehet benyújtani az AstraZeneca Kft. címére.

A pályázat benyújtásának formai követelményei

A pályázatot benyújtó gazdálkodó szervezeteknek, egyesületeknek, alapítványoknak a pályázathoz csatolni kell a nyilvántartásba vételt és a működést igazoló okiratokat (gazdasági társaságok esetében 30 napnál nem régebbi cégkivonatot, alapítványok és egyesületek esetében a bírósági nyilvántartásból a bíróság által készített 30 napnál nem régebbi kivonatot és alapító okiratot).

A benyújtott pályázatot az aláírásra jogosult(ak) aláírásával és pecsétjével kell ellátni.

A pályázat elbírálása

A pályázatok elbírálására kéthavi rendszerességgel kerül sor.
Az egyes elbírálások során az előző elbírálástól a következő elbírálás napjáig érkezett, a formai követelményeknek megfelelően dokumentált pályázatok kerülhetnek értékelésre.

A pályázatok az AstraZeneca Kft. Támogatási Bizottsága bírálja el, saját eljárási szabályzata szerint.

A pályázatok teljesítése

Az AstraZeneca Kft. a Támogatási Bizottsága által a pályázatok elbírálásakor meghatározott feltételek szerint nyújtja a támogatást az egyes pályázóknak.
A pályázók szintén a Támogatási Bizottság elbírálásában meghatározott módon jogosultak a támogatás felhasználására, továbbá kötelesek a felhasználás igazolására.

**AstraZeneca Kft.
2045 Törökbálint, Park u. 3.
Tel: (06-23) 517-455 — Fax: (06-23) 517-457**

¹ Nem pályázhat az a személy, aki egy korábban benyújtott pályázat alapján elnyert támogatás esetében nem, vagy nem a valóságnak megfelelően, illetve nem az AstraZeneca Támogatási Bizottsága által előírt módon igazolta a támogatás felhasználását.

AstraZeneca támogatás igénylő lap

Név:

Levelezési cím:

Munkahely neve:

Alulírott támogatási kérelemmel fordulok az AstraZeneca Kft-hez.

A támogatás felhasználásának célja:

- szakmai továbbképzés,
- hazai és külföldi konferencia részvétel,
- betegellátást biztosító rendelő felszereltségének javítása.

Kérjük, jelölje meg az Ön által igényelt támogatást.

A támogatás tervezett felhasználásának részletes leírása:

.....
.....
.....
.....
.....
.....

Megjegyzés:

.....

(Kérjük írja le részletesen, hogy milyen rendezvényre, kongresszusra és/vagy egyéb célra igényli a támogatást)

Igényelt támogatás összege: Ft.

(Amennyiben lehetséges, kérjük részletezze, hogy az összeg miből tevődik össze.)

Igényelt támogatás felhasználásának dátuma:

....., 2003

aláírás

Kérjük csatolja:

- A pályázatot benyújtó gazdálkodó szervezeteknek, egyesületeknek, alapítványoknak a pályázathoz csatolni kell a nyilvántartásba vételt és a működést igazoló okiratokat (gazdasági társaságok esetében 30 napnál nem régebbi cégkivonat, alapítványok és egyesületek esetében a bírósági nyilvántartásból a bíróság által készített 30 napnál nem régebbi kivonat és alapító okiratot).
- A benyújtott pályázatot az aláírásra jogosult(ak) aláírásával és pecsétjével kell ellátni.

A primer biliaris cirrhosis kezelése

Szalay Ferenc dr.

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

A primer biliaris cirrhosis (PBC) ismeretlen eredetű, immunológiai patomechanizmusú, krónikus cholestasissal járó betegség, amit a kis intrahepaticus epeutak nem gennyos gyulladása jellemez, ami az évek során végül májcirrhosishoz vezet. Viszonylag ritka betegség, de gyakoribb, mint korábban gondolták. 90%-ban nőkben fordul elő, a májtranszplantáció egyik fő indikációja.

Az immunológiai támadás célpontja a biliaris epithelsejt, de a gyulladás és a fibrosis továbbterjed a periportal tractusra, majd az egész májra. A betegség lefolyásában négy stádiumot különítenek el, a IV. stádium a definitív májcirrhosis.

A diagnózis négy fő pillére: 1. a jellemző klinikai és laboratóriumi kép (fáradékonyság, kínzó bőrvizketés, cholestasis jelei, magas ALP- és GGT-értékek), 2. az antimitochondriális antitest (AMA-M2) pozitívitás; 3. az extrahepaticus epeúti obstrukció, továbbá más májbetegség kizárása, és 4. a kongruens szövettani lelet.

A PBC gyakran társul más autoimmun betegséggel. A betegség lefolyását és az életminőséget az alapbetegség progressziójának üteme és a szövődmények határozzák meg. Gyakori szövődmény az osteoporosis. A portalis hypertonia jelei viszonylag korán jelentkeznek. A krónikus cholestasis a vérben a toxikus anyagok felhalmozódásához, a bélben az epesavak hiányához, és az ezekkel összefüggő eltérésekhez vezet.

Terápia

A betegség gyógyszeres kezelése egyfelől az alapfolyamat lassítását, másfelől a tünetek enyhítését, valamint a szövődmények megelőzését és késleltetését célozza meg. Ha a gyógyszeres kezelés elégtelen, a betegség IV. stádiumában a májtranszplantáció segíthet.

Ursodeoxycholsav

Az ursodeoxycholsav tercier, hidrofil epesav, amely több úton fejti ki kedvező hatását.

– Cholericus hatású. Fokozza az epesav-dependens epe kiválasztást, csökkenti a cholestasis mértékét.

– Kedvezően változtatja meg az epesav-poolt. A kezelés során a toxikus epesavak helyét elfoglalva enyhíti az intrahepaticus cholestasist, csökkenti a citotoxicitást.

– Gátolja a biliaris epithelsejtekben a kóros anti-génexpressziót.

– Enyhíti az immunológiai folyamatot, a T-sejtes reakciót.

A gyógyszer hatását jól mutatja, hogy a kínzó bőrvizketés a legtöbb betegben már egy hónapi kezelés után enyhül, a cholestasist jelző magas ALP-, GGT-aktivitás fokozatosan csökken. Az enzimértékek csökkenése az első hónapokban a leggyorsabb, ezt követően már mérsékelt ütemű a javulás. Nagy multicentrikus tanulmányok szerint az optimális dózis napi 15 mg/kg három részletben, folyamatosan.

Magyarországon Ursofalk néven (250 mg/kapszula) van forgalomban. Gasztroenterológus szakorvosok jogosultak a kedvezményes felírásra. Az ursodeoxycholsav lassítja a szövettani progressziót, késlelteti a transzplantáció szükségességét. Ez a hatás az I-II. stádiumban megkezdett kezelés esetén bizonyítható. A legújabb közlemények is azt mutatják, hogy minél korábban kell elkezdni a kezelést.

A gyógyszernek lényeges mellékhatása nincsen, ritkán lazább székletet, enyhe hasmenést okozhat.

Methotrexat

A methotrexatot mint immunosuppresszív és gyulladásgátló szert régóta alkalmazzák autoimmun betegségekben, mint rheumatoid arthritis és psoriasis. A kezdeti megfigyelések arra utaltak, hogy a methotrexat kedvező hatású lehet PBC-ben is. Ezt megerősítette több közlemény, amelyekben laboratóriumi és szövettani javulást írtak le.

A legújabb, 5–8 évi kezelés tapasztalatát összegező közlemény szerint a hetente egyszer 15 mg dózisban adott methotrexat bár javította a laboratóriumi paramétereiket, a betegség progresszióját nem csökkentette a Mayo-rizikó-score szerint. A túlélést és a transzplantáció szükségességét tekintve végpontnak, a methotrexat kedvező hatása az ursodeoxycholsavval szemben nem bizonyítható. Alkalmazását korlátozza, hogy mellékhatásként bizonyos esetekben maga a gyógyszer is okozhat májkárosodást és intersticiális pneumonitist.

Colchicin

A betegség progressziójának fontos tényezője a fokozott fibrogenesis, annak csökkentése céljából alkalmazható az összetett hatásmechanizmusú colchicin. Több nemzetközi tanulmányban a gyógyszer kedvező hatásáról számoltak be. Az ajánlott dózis 0,6 mg naponta kétszer. A legújabb adatok szerint adása akkor jön szóba, ha a folyamatos ursodeoxycholsav-kezelés ellenére a javulás nem kielégítő, vagy további progresszió figyelhető meg.

Antioxidánsok

Az antioxidánsok adásának elméleti alapja a betegség folyamán képződő szabad gyökök hatásának mérséklése. A gyakorlatban az A-, C- és E-vitamin, szelén, methionin, ubiquinon adása azonban önmagában nem elegendő a betegség kezelésére.

Colestyramin

Ez az ioncserélő gyanta megköti a toxikus epesavakat, és ezúton csökkenti a viszketést. Hátránya az adagolás körülményessége, és hogy a kezelés egy idő múltán már nem elegendő. Ha ursodeoxycholsavval kombinálva kerül adásra, akkor ügyelni kell arra, hogy két gyógyszer bevétele között legalább két óra különbség legyen, különben a colestyramin megköti a másik hatóanyagot. Az ajánlott dózis napi 4–16 g.

A cholestasis következményeinek enyhítése

A krónikus cholestasis következtében a zsírolékony vitaminok (A-, D-, E-, K-vitamin) felszívódása zavart szenved, ezért azok pótlására van szükség. Ha nagyobb adagban kerülnek alkalmazásra, akkor a cholestasis ellenére a nagyobb mennyiségből felszívódik annyi, amennyire a szervezetnek szüksége van. Parenteralis adásra csak kivételesen van szükség.

Mivel primer biliaris cirrhosisban sokszor a pancreas exocrin működése is csökken, az emésztés elősegítésére pancreaszimeket tartalmazó gyógyszerek (Kreon, Panzytrat, Pangrol) adására is szükség lehet.

A bőrvizketés kezelése

A kínzó bőrvizketés az egyik legsúlyosabb panasz, amely a beteg életét megkeseríti, s amelyik PBC-ben a májtranszplantáció egyik indikációja. Ha az alapbetegség kezelésére adott gyógyszerek és a colestyramin nem elegendő, akkor rifampicin (aminek adását májkárosító hatása korlátozhatja), opioid antagonisták (naltrexon) és molekuláris adszorpciós recirculációs kezelés (molecular, adsorbent recirculating system = MARS) kezelés alkalmazható.

Az osteoporosis megelőzése és kezelése

Az osteoporosis gyakori PBC-ben. Megelőzés céljából már a betegség diagnosztizálásától kezdve érdemes kalciumot (napi 1500 mg) és D-vitamint (napi 1000 E) adni. A D-vitamin adagolásával vigyázni kell, a túladagolás kerülendő. Ezért érdemes a szérum 25-OH-D₃-vitamin-szintet monitorozni. A már kialakult osteoporosis kezelésére a kalcitonin (Miacalcic) helyett újabban a biszfoszfonát-kezelést alkalmazzák (Fosamax). Hormonpótló kezelés az alapbetegségre jellemző cholestasis miatt inkább csak tapasz formájában jön szóba, de per os is adható. Újabb közlés szerint az ösztrogénkezelés biztonságos és hatékonyan csökkenti a csontvesztést PBC-ben. Az izomaktivitás, a mozgás fontos kiegészítő elem az osteoporosis progressziójának megelőzésében.

A sicca szindróma kezelése

A könny-, és nyálmirigyek működésének csökkenése, a sicca-szindróma gyakori. A szemszárazság miatt műkönny-tartalmú szemcseppek adása indokolt. A szájszárazság gyakori folyadékortyolgatással ellensúlyozható, a hüvelyszárazság miatt helyi kenőcsök alkalmazása célszerű.

A dekompenzált PBC szövődményeinek kezelése

A már kialakult cirrhosis szövődményeinek (portalis hypertonia, varixvérzés, ascites, spontán bacterialis peritonitis, portoszisztémás encephalopathia, hepatorenalis szindróma) kezelése nem különbözik a más eredetű cirrhosisban alkalmazott kezeléstől. A portalis hypertonia csökkentésére béta-blokkolók adása, az ascites miatt spironolakton és kacsdiuretikumok, spontán bakteriális peritonitis esetén harmadik generációs cefalosporinok, encephalopathia esetén a fehérjemegszorítás és beöntések mellett nem felszívódó antibiotikum (rifaximin, Normix) és laktulóz adása jön szóba.

Májtranszplantáció

Előrehaladott cirrhosis kialakulása esetén csak a májtranszplantáció segíthet. A műtét előfeltétele, hogy a beteg testileg és lelkileg alkalmas legyen arra, tehát ne legyenek kizáró okok. Igen fontos a megfelelő időzítés. Ezt különböző prognosztikai indexek meghatározása segíti. Magyarországon 1995 óta már számos esetben történt PBC miatt májátültetés. Noha a transzplantáció az alapbetegséget nem gyógyítja meg, amit az antimitochondriális antitestek visszatérése jól mutat, a betegek túlélését igen nagy mértékben javítja. Az egyéves túlélés 80%, de még 5 év múltán is a betegek 75%-a jól van.

(Szalay Ferenc dr., Budapest, Korányi S. u. 2/a. 1085
e-mail: szalay@bel1.sote.hu)

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

Kossuth Lajos

Megemlékezés Jancsó Miklós akadémikusról születésének 100. évfordulóján

Jancsó Miklós 1903. április 27-én Kolozsváron született. Édesapja híres maláriakutató, belgyógyász professzor, tudatosan nevelte fiát kutatónak. Középsiskolái befejeztével, orvosi tanulmányait Szegeden végezte, mivel a trianoni békeszerződés miatt a kolozsvári egyetem Szegedre költözött. 1929-ben Berlinbe megy, a Róbert Koch Intézetben Kroóval dolgozik. 1931-ben hazatér, majd 1938-ban a Budapestre távozó Issekutz Béla professzor utódaként elfoglalja a Gyógyszertani Intézet igazgatói székét, melyet 1966. április 16-án bekövetkezett haláláig betölt. 1938. április 16-tól nyilvános rendkívüli, 1940. október 19-től nyilvános rendes tanár. 1946-tól a Magyar Tudományos Akadémia rendes tagja.

Munkássága során öt témakörben alkotott maradandót: 1. kemoterápia [arzenobenzol-, guanidinszármazékok, Bayer 205 (Germanin) stb.], 2. a kapszaicin hatásainak kutatása, 3. a tárolási mechanizmusok vizsgálata (Speicherung, Akadémiai Kiadó, Budapest, 1955.), 4. neurogen gyulladás és 5. a vér-alvadás és a gyulladás kapcsolata.

A kemoterápia területén végzett vizsgálatai kiemelkedő jelentőségűek, alapvető fontosságúak. Mint ismeretes, Paul Ehrlich alapította meg azt a kutatóirányzatot, amely szerint parazitákkal fertőzött állatokkal végzett kísérletekben olyan vegyületeket keresnek, melyek a beteg állatokat meggyógyítják. A vegyi szerkezet változtatásával („kémiai célzás”) olyan gyógyszereket kell előállítani, amelyek parazitotrop hatásúak, tehát a fertőző csírokat pusztítják, s a szervezet sejtjeit a legkevesébé mérgezik. Ehrlich kísérleteire a legalkalmasabbnak a trypanosomákkal fertőzött egerek bizonyultak. E kísérleti állatok vérében a flagelláták sötét látóterű mikroszkóppal jól vizsgálhatók. Ehrlich több éves vizsgálat után derítette ki, hogy a kísérleti állatokba bejuttatott tripánvörös festék a trypanosomák eltűnését eredményezte.

Jancsó Miklós kísérletei elsőként bizonyították be a közvetlen parazitocid hatást és tisztázták a szervezet szerepét. Tripaflavinnal kezelve a fertőzött egereket, a trypanosomák jelentős mennyiségben felhalmozózzák ezt a festéket. A jelenség jól látható, mivel a tripaflavin ibolyántúli fényben erősen fluoreszkál (2, 3). Trypanosomákkal folytatott további kísérleteiben elsőként számol be a Germanin (Bayer 205) hatás-

mechanizmusáról (4). Az aranyvegyületet (aurotioglukóz) tartalmazó Solganállal kezelt spirillumok testében Jancsó kimutatta az aranyat (5).

Már Ehrlich is felismerte, hogy a paraziták a szerhez fokozatosan hozzászoktathatók, ha gyakran megismételt, kis adagokkal kezeljük a fertőzött állatokat. Jancsó szerint ilyenkor a parazita nem képes testébe felvenni a kemoterapeutikumot.

Jancsó nevéhez fűződik annak a jelenségnek a felismerése, hogy ha az egerek lépét kiirtja, s a reticuloendothelialis rendszert elektrokoloidális rézzel elpusztítja, a kemoterapeutikumok gyengébben hatnak. A paraziták a vérből eltűnnek, de recidíva következtében újból elszaporodnak.

Jancsó kutatásait összefoglalóan a Magyar Tudományos Akadémia által kiírt pályatételben, a „Kemoterapeutikumok hatásmódja” című munkájában ismertette 1943-ban (6). A kötet nyomtatásban sajnos nem jelent meg.

A 2. világháború utáni első évek munkái gyors eredményeket hoztak. 1945 őszétől indult el a magyar kamillavirágból (*Matricaria chamomilla*, L.) és a cickafarkból (*Achillea millefolium*, L.) vízgőzlepárlás útján az azulént tartalmazó kék színű olaj kinyerése. 1946-ban már sikerült nagy mennyiségben azuléntartalmú gyógyszerkészítményt előállítani, mellyel a szer fokozatos klinikai kipróbálása is megszerveződött. A vizsgálatokhoz magas azulén tartalmú (5–10% kamazulén) illóolajat alkalmaztunk vazelinben, és a készítményeket kolorimetriás módszerrel, meghatározott azuléntartalomra állítjuk be („Azulenol” készítmény) (7).

A szer rendkívül meggyorsítja a sarjadzás és behámosodás folyamatát, pl. *ulcus cruris*, portioerosio makacs eseteiben. Jancsó szerint „a renyhén gyógyuló sebeknél, fekélyeknél és gyulladásos folyamatoknál a szer terápiás hatást fejt ki azáltal, hogy a fagocitózist, a szövetsejtek védelmi és építő tevékenységét fokozza és így a gyulladásos reakció elégtelenségét megszünteti” (7). A hatásban a kamazulén mint hisztaminfelszabadító anyag szerepel. A készítmény alkalmazását már 1947 májusában engedélyezték, s ma is gyógyszerári forgalomban van.

Ugyanebben az évben számolt be Jancsó a hisztaminról, mint a reticuloendothelialis sejtrendszer élettani aktivátoráról (7, 8). Vizsgálatai azokból az észleléseiből indultak ki, hogy hisztamin hatására a perifériás erek endothelisejtei percek alatt fagocitákká alakulnak át, amelyek például a véráramba fecskendezett tust éppen úgy adszorbeálják és szemcsék alakjában felhalmozózzák testükben, mint a máj, lép, csont-

Jancsó Miklós születésének 100. évfordulója alkalmából, a Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum által rendezett emlékünnepegy tudományos ülésén elhangzott előadás alapján készült. (A Szerkesztőség felkérésére írott közlemény)

velő „reticuloendothelialis” sejtjei. Ezzel teljesen új megvilágításba kerül a hisztamin élettani szerepe és a reticuloendothelialis rendszer működése.

Alapvető jelentőségű kemoterápiás vizsgálataiért, a hisztamin biológia szerepének tisztázásáért – az első között – 1948-ban Kossuth-díjban részesül.

A következő évek egyik fő témája a fájdalomérző idegvégződések deszenzibilizálása kapszaicinnal és rokon vegyületekkel. *Jancsó és Jancsó-Gábor* (9), Jancsó (10) arról számoltak be, hogy ha a tengerimalac vagy patkány szemébe többször egymás után kapszaicin oldatot cseppentenek, az fokozatosan deszenzibilizálódik, végül már egyáltalán nem érzi ennek az anyagnak izgató hatását. Az így kezelt szemek más nagy hatású izgató és könnyfakasztó anyagokkal szemben is refrakter módon viselkednek. Hasonló módon, ha egy bőr- vagy nyálkahártya-területet ismételt kapszaicinnal kezelnek, ott egyfajta szelektív érzéstelenség fejlődik ki, a kezelt terület teljesen érzéstelenné válik kémiai ingerekkel szemben, viszont az érzészavar semmi jelét sem mutatja fizikai, pl. mechanikai ingerekkel történő ingerlés alkalmával. E lokális effektus csak néhány napig tart.

Jancsó és Jancsó-Gábor (11) azt is kimutatták, hogy a kapszaicin és rokon vegyületek parenteralisan adva, általános deszenzibilizáló hatást fejtenek ki, és a fájdalomérző receptorokat testszerte érzéketlenné teszik kémiai izgatókkal szemben. Az így létrehozott refrakter állapot hónapokig, akár élethossziglan is eltartthat.

Jancsó (13) az idegi mechanizmusok szerepét vizsgálva a gyulladásban, normális és denervált emberi bőrön végzett kísérleteket. Baleset következtében idegsérülést szenvedett beteg mindkét alkarjának volaris felszínére, 30 percre, erősen csípős paprikából kivágott lemezt helyezett. A normális bőr az érintkezési körzetben intenzív pírral, enyhe ödémával reagált. Az idegsérült (denervált) karon a paprikakorong helyén viszont az egész komplex gyulladásos reakció kimaradt. E kísérlet is bizonyította, hogy a kapszaicin tisztán neurogén úton vált ki gyulladást.

Jancsó Miklós életében különösen nevezetes az 1955-ös esztendő: az Akadémiai Kiadó gondozásában megjelenik *Speicherung* c. könyve (10). E művében foglalja össze a kolloidvegyületek sejtekben való tárolására vonatkozó három évtizede folyó kutatásait. A hazai elismerés nem marad el; másodízben nyeri el a Kossuth-díjat és még ebben az évben fiziológiai és orvosi Nobel-díjra terjesztették fel (1955). Kutatómunkájának további megbecsüléseként elsőként kapja meg a Hógyes Endre-emlékérmét (1961), majd a Purkinje-emlékérem kitüntetésben részesül (1963).

E megemlékezésben Jancsó professzor munkásságának természetes csupán töredékét ismertethettem. Röviden szólni kívánok még egy másik gyógyyszerkészítményéről. *Jancsó és Jancsó-Gábor* (12) 1960-ban ismertették, hogy az antikoaguláns hatású ritkaföldfémek (lantán, praeodim, neodim stb.) sói patkányokban gátolják a szerotoninnal, dextránnal stb. előidézett lábödémát. E kísérletek vezettek a Phlogosam készítmény kifejlesztéséhez. A különböző dermatitisek kezelésére kenőcs formában alkalmazott

szert ritkaföldfém (szamárium) szulfoszalicilsavval képzett komplexét tartalmazza.

Jancsó Miklós alapvető munkássága nyomán a világ számos kutatólaboratóriumában ma is tovább folytatnak kapszaicin kutatásokat. Megállapíthatjuk azt is, hogy Jancsó kutatásai teremtették meg az elméleti alapot a kapszaicin terápiás alkalmazásához (bőrgyógyászat, ideggyógyászat).

A következőkben emlékeztetni kívánok néhány Jancsó professzorról publikált méltatásra. 1967-ben, a Budapesten rendezett Jancsó Miklós-emlékülésen, Issekutz Béla professzor előadását a következő mondatokkal fejezte be: „Jancsó Idegi mechanizmusok szerepe a gyulladásban című utolsó közleménye jelenti a nagy tudós és zseniális kutató 40 éven át végtelen szorgalommal és kitartással végzett munkájának betetőzését. A nagy mű, a kemoterápia, a tárolás és gyulladás alapvető jelenségeinek kutatása, amely logikusan egymásba fonódó csodálatos egységet képez, lényegileg már be volt akkor fejezve, amikor egy váratlanul végzetesre forduló betegség megfosztott bennünket korunk egyik legkiválóbb elméjétől” (1).

1974-ben, Selye János előszavával jelent meg „Pathophysiology and Pharmacology of Capillary Resistance” című monográfiám, melyet Jancsó Miklós emlékének ajánlottam (14). Selye az előszóban – többek között – a következőket írta: „... I was particularly pleased to see, that this volume is dedicated to the memory of Miklós Jancsó. He was one of the greatest and most original pathophysiologicalist of Hungary, whose contributions are recognized all over the world...”

1987-ben Szentágothai János Jancsó Miklósról szóló méltatásában így írt: „... the significance of capsaicin for the neurosciences was discovered by the late Miklós (Nicolas) Jancsó. Jancsó was undoubtedly the greatest genius of post World War II Hungarian biomedical sciences...” (15).

Ami Jancsó professzor alakjában mindannyiunkat megragadott: személyes varázsa, emberi magatartása, mély humánuma, a kutatás iránti szenvedélye, magasan szárnyaló szelleme. Humoros mondásait – évtizedek eltelte után – ma is felidézünk.

Születésének 100. évfordulóján munkatársai, professzortársai sokszor úgy érezzük, ma is közöttünk van. Közöttünk van, mikor kutatásaira, eredeti módszereire, ragyogó, sziporkázó szellemére gondolunk. A legnagyobb örökség, amelyet ránk, munkatársaira hagyott: a tudományos munka kritikus szemlélete, a kutatás örömeinek és szépségeinek felismerése, a tudományoszeretet, belső késztetés a kutatásra.

Egykori tanítványai és munkatársai nemcsak a tudós, de a szeretetre méltó, nagy műveltségű és nagy formátumú emberre emlékeznek e napon is.

Emlékének e gondolatok kifejezésével kívánok adózni, a legőszintébb hálával, tisztelettel és szeretettel.

IRODALOM: 1. id. Issekutz. B.: Jancsó Miklós élete és munkássága. In Jancsó Miklós Emlékülésen elhangzott előadások. MTA, Budapest, 1967. id. Jancsó Miklós és ifj. Jancsó Miklós, a két orvos tudós. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1968. – 2. *Jancsó, N.*: Zbl. Bakt. I. Abt. Orig., 1931, 122, 388. – 3. *Jancsó, N.*: Zbl. Bakt. I. Abt.

Orig. 1931, 123, 129. – 4. Jancsó, N.: Zbl. Bakt. I. Abt. Orig. 1934, 132, 257. – 5. Jancsó, N., Novák, E.: Zbl. Bakt. I. Abt. Orig. 1935, 134, 76. – 6. Jancsó, M.: A kemoterapeutikumok hatásmódja. Akadémiai pályamunka. Szeged, 1943. – 7. Jancsó, M.: Orv. L. 1947, 3, 1025. – 8. Jancsó, N.: Nature (London), 1947, 160, 227. – 9. Jancsó M., Jancsó M.-né: Kísérl. Orvostud. 1949, 2, Különsz. 15. – 10. Jancsó, N.: Speicherung, Stoffanreicherung im Retikuloendothel und in der Niere. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1955. – 11. Jancsó,

N., Jancsó-Gábor, A.: Arch. exp. Path. Pharmac. 1959, 236, 142. – 12. Jancsó, N., Jancsó-Gábor, A.: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac. 1960, 238, 83. – 13. Jancsó M.: Orv. Hetil., 1965, 106, 289. – 14. Selye, H.: Foreword's In: Gábor, M.: Pathophysiology and Pharmacology of Capillary Resistance. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1974. – 15. Szentágothai, J.: Acta Physiol. Hung. 1987, 69, 263.

Gábor Miklós dr.

Magyar orvosok Bécsben

Lichtenberg Kornél (1848–1933)

A Lichtenberg család több kiválósággal gazdagította a magyar szellemi életet. Lichtenberg Kornél orr-fül-gégész tanár volt Pesten: a századforduló forrásai, a „Színnyei” és a „Hőgyes”, részletesen számoltak be életéről és munkáiról. Halála után azonban elfelejtették és még csak nekrológ sem jelent meg róla. Az alábbi megemlékezéssel ezt a hiányt szeretném pótolni.

Lichtenberg Kornél Szegeden, a szabadságharc idején, zsidó családban született (később, felnőtt fejjel katolizált csupán). Középiskolai tanulmányait szülővárosában, Pesten és Pozsonyban végezte. Utóbb a pesti egyetem orvosi fakultására iratkozott be és Bécsben promoveált 1873-ban. Politzer Ádám, a második bécsi iskola hírneves magyar származású tanára avatta be az otológia alapismereteibe. Lichtenberg 1874-ben Budapesten telepedett le mint fül-orvos. Gazdag irodalmi tevékenységet fejtett ki, és tanulmányai már 1875-től kezdve megjelentek a *Gyógyászat*, valamint az *Orvosi Hetilap* hasábjain. 1887-ben hosszú tanulmányútra indult, és felkereste Európa nevezetes orr-fül-gége klinikáit. Részt vett az amerikai fül-orvosok 13. vándorgyűlésén, és erről az *Orvosi Hetilap* 1881-es évfolyamában számolt be. 1882-ben, otológiai munkássága elismeréseképpen magántanári kinevezést kapott, a következő évben pedig részt vett a pesti *Általános Poliklinika* megalapításában, amelynek 12 évig volt titkára. Ugyancsak 1883-ban nevezték ki a *Rókus Kórház* rendelő orvosává.

Lichtenberg igen kiterjedt tevékenységet fejtett ki a közegészségügy szolgálatában. Alapító tagja volt a *Buda-pesti Királyi Orvosegyesületnek*, az *Országos Közegészségügyi Egyesületnek* és a *Magyar Orvosi Könyvkiadó Társulatnak*. 1893-ban alakult meg a *Magyar Gége- és Fül-orvosok Egyesülete*, amelyben Lichtenberg Kornél töltötte be a könyvtárosi tisztséget. 1894-ben a Poliklinika igazgatójává nevezték ki, egyúttal a király a Ferenc József-rend lovagkeresztjével is kitüntette. 1906-ban Lichtenberg Mindszenti előnévvel magyar nemesi címet is kapott.

1897-ben Böke Gyula, a fülészeti tanára 65 éves korában nyugalomba vonult, és a 16 évvel fiatalabb Lichtenberg lett az utóda. Kettejük barátság kapcsolta össze. A *Buda-pesti Királyi Orvosegyesületen* belül 1899-ben alapították meg az *Otológia Szakosztályt*, ahol Böke töltötte be az elnöki tisztelet és Lichtenberg volt az alelnök. A fülészeti nemzetközi kongresszusát 1909-ben Budapesten tartották. Az elnöki tisztséget itt is Böke Gyula, a nyugalmazott tanár töltötte be, de az ülésvezetés feladatát Lichtenberg Kornél látta el. Böke halála után (1918) Lichtenberg lett a magyar otológia első számú szakembere Pesten. Híven követte a – jobbára honfitársai által képviselt – második bécsi otolaryngológiai iskola tanait. Tanulmányai a magyar és a német szaklapokban jelentek meg. 1888-ban Berlinben, a neves *Hampel Verlag*-nál látott napvilágot a fülbetegségek kezeléséről írott könyve, *Die Ohrenkrankheiten, deren Verhütung und hygienische Behandlung* címmel. Hosszú és sikere-

ben gazdag pályafutása során nem tett nagy felfedezéseket, de európai szinten gyakorolta az otológiát és nevelte a fiatalokat. 1913-ban vonult nyugdíjba. 1924-ben az idős Lichtenberget újabb megtiszteltetés érte: egészségügyi főtanácsosi címmel tüntette ki a király. 85 éves korában hunyt el. Fia, Sándor a húszas években kivándorolt Berlinbe, ahol az urológia európai hírű tanára lett.

Nóbel Edmund (1883–1946)

Nóbel Edmund, a második bécsi iskola egyik kiváló gyermekgyógyásza, zsidó származása miatt 1938-ban menekülni kényszerült Ausztriából. Ettől fogva haláláig Angliában dolgozott. Nóbel Edmund igen híres rabbicalád sarjaként, Esztergomban született. Az érettségi után Bécsben iratkozott be az orvosi fakultásra és 1910-ben promoveált. Gyakorlati képzését a würzburgi egyetem belgyógyászati osztályán kezdte meg, de rövid időn belül a breslauer egyetemi gyermekklinikán találjuk. A következő évben, 1911-ben visszatért Bécsbe, ahol a neves gyermekgyógyász, *Clemens von Pirquet* asszisztense lett. 1930-ig maradt Pirquet mellett. Rendkívül sokat publikált osztrák és német szaklapokban. Az első világháború idején katonarvosként tevékenykedett: bátorságát, kitartó munkáját számos kitüntetéssel, egyebek között a *Signum Laudisszal* és *Ferenc József-renddel* honorálták. A háború után Pirquet-vel együtt ő szervezte meg azt az amerikai segélyt, amely 400 000 alultáplált osztrák gyermek életét mentette meg. Nóbel nagyon szerette és tisztelte főnökét és mesterét: 1921-ben kis füzetben ismertette Pirquet elméletét a csecsemők táplálkozásáról. Ez a munka később angol és francia fordításban is megjelent. 1923-ban a második kiadás előkészítésében maga Pirquet is részt vett. 1926-ban lett rendkívüli tanár a bécsi egyetemen. Második könyve 1928-ban jelent meg: *Prophylaxe der wichtigsten Infektionskrankheiten des Kindesalters* címmel. A *Pfaundler-Schlossmann-féle* gyermekgyógyászati kézikönyvben ő írta a pylorusstenózisról szóló fejezetet.

1930-ban kinevezték a *Mauthner-Markhof* Gyermekkorház igazgatójává. Tovább folytatta irodalmi munkásságát, főképpen a belső elválasztású mirigyek működésével foglalkozott. 1935-ben a pajzsmirigy betegségeiről írt könyvet *Schildrüsenkrankungen im Kindesalter* címmel, Werner Kornfeld és Alexander Ronald társszerzőkkel. 1937-ben újabb munkája jelent meg Bécsben: *Innere Sekretion und Konstitution im Kindesalter: Physiologie, Pathologie und Klinik* címen. Nóbel csupán 8 évig vezethette a gyermekkorházat, mivel 1938-ban a német megszállás idején menekülnie kellett Ausztriából. Először Albániában, Tiranában talált menedéket, majd Angliába utazott. 1939-ben érkezett meg Londonba. Előbb a *Hammersmith*, majd a *London Kórházban* dolgozott. 1941-ben nosztrifikálták osztrák diplomáját, és a *Queen Mary Kórházban*, illetve a *Paddington Gyermekkorházban* működött mint gyermekorvos. 63 éves korában hunyt el, neve feledésbe merült.

Scheff Gyula (1845–1922)

A második bécsi orvosi iskola első fogorvos tanára. A bécsi iskola magyar származású orvostanárai közül *Politzer Ádám*, a modern fülészet megeremtője, beírta nevét az orvostörténelembe. Az utóbbi években mind gyakrabban emlegetik a nagy dermatológus, *Kaposi Mór* nevét az AIDS-szel kapcsolatos Kaposi-sarcoma miatt. A vágújhelyi születésű *Stricker Salamon* szervezte meg az első patológiai laboratóriumot Bécsben, az örményi *Schenk* pedig a világ első embriológiai katedrájának volt professzora. A feledés homályába merült *Scheff Gyula* alakja, aki viszont az első fogász tanár szerepét töltötte be a Monarchia fővárosában.

Scheff a bánáti Versecen született, ahol apja sebészként működött. Orvosi tanulmányait Bécsben végezte, 1872-ben promoveált. A fogászat iránt érdeklődött, amelyet azonban abban az időben még nem tanítottak az egyetemen, és nem létezett fogászati klinika sem. A modern dentológia bécsi úttörője a pesti születésű *Carabelli György* volt. Tanítványai között találjuk *Zsigmondy Adolfot*, aki fiával, *Ottóval* tevékenyen vett részt az osztrák fogászat fejlesztésében, valamint *Scheff Mihályt*, Gyula nagybátyját. Legtehetségesebb asszisztense, *Heider Moritz* Németországban telepedett le. Az ő munkájának köszönhető, hogy a német fogorvosi intézet már 1884-ben megnyitotta kapuját. Ilyen körülmények között magától értetődőnek tűnik, hogy Scheff Gyula Mihály bátyja magánrendelőjében nyerte el gyakorlati képzését. 1873-ban már ő is rendelőt nyitott, ám továbbra is élen érdeklődést mutatott a fogászat elméleti kérdéseiről.

Gyakorlati tapasztalatait 1880-ban kiadott, *Lehrbuch der Zahnheilkunde für praktische Ärzte und Studierende* című könyvében összegezte. Ez a munka két kiadást ért meg és oroszra is lefordították. 1881-ben magántanárként neveztek ki. A következő években Scheff három híres sebész, *Billroth, Albert* és *Dittel* társaságában az első fogászati intézet megszervezését tervezte. Az egyetem azonban csak évek múlva fogadta el az indítványt, és a fogászati klinika megnyitása 1890. április 22-ig várattott magára. A rendelő egy magánlakásban a Garnissongasse 8. szám alatt működött, és az évek folyamán többször is helyet változtatott, míg végleges helyén csupán 1927-ben nyílt meg. Scheff 1890-ben új könyvet írt, *Die Replantation der Zähne* címmel, amihez előzetes állatkísérleteket is végzett. Irodalmi munkásságának középpontjában az a hatalmas 3 kötetes mű áll, amelyet 1893-ban adott ki, *Handbuch der Zahnheilkunde* címen. E munka alapjául a győri származású anatómiai tanár, *Zuckerkanal Emil* anatómiai atlasza szolgált. Ez volt az első német nyelvű összefoglaló szakkönyv e tárgyban.

A következő évben rendkívüli tanárrá nevezték ki Scheff Gyulát, a fogászati klinika hivatalos neve pedig *Egyetemi Fogászati Intézet* lett. Ugyanebben az évben látott napvilágot *Die Extraction der Zähne* című kötete, amelyet 1909-ben ismét kiadtak. Scheff fogászati intézete a Monarchia legjelentősebb oktatóközpontja lett, de Európa más országaiból is sokan tanulták itt a modern fogászatot. Scheff 40 fogászati tanulmányt publikált, és ő vezette be a jodoform és a chinolin használatát a mindennapos praxisba. 71 éves koráig vezette az egyetemi fogászati intézetet. 1918-ban, nyugalomba vonulása után, Károly király „*Hohentraum*” előnévvel nemesi rangra emelte, miután 1901-ben már kormánytanácsossá nevezték ki.

1927-ben bővített kiadásban jelent meg *Handbuch der Zahnheilkunde* című munkája: az új kiadás az elmúlt 30 év fogászati eredményeit is tartalmazta. A hatalmas könyv megírásában két fiatal kolléga, *Hans Pichler* és *Herman Wolf* vettek részt. Julius Scheff életpályája történelmi jelentőség-

ű, hiszen az ő hatására lett 1903 óta a fogászat kötelező diszciplína Bécsben az orvosképzés tantervében. 1925-től minden bécsi fogorvosnak négy szemesztert kellett hallgatnia az egyetemen, amit kötelező szakvizsga követett.

Scheff Gyula nevét ma is tisztelettel emlegetik a bécsi fogorvosi intézetben, ezért úgy gondoltam, érdemes megismertetni életét és munkásságát magyar honfitársaival és kollégáival is.

Stern Sámuel (1839–1915)

A második bécsi iskola egyik sajátos alakja az orvos-filozófus Stern Sámuel. Stern a magyarországi Halas nevű községben született. Prágában, majd Bécsben végezte egyetemi tanulmányait. 1858-ban avatták orvosná Bécsben. *Skoda, Rokitsansky* és *Brücke* tanítványa volt. Skoda tanított a kopogtatás és hallgatódzás tudományára. Mindössze 24 éves, amikor fizikális vizsgálati módszertanból magántanári kinevezést szerzett. 1868-ban, 29 éves korában adta ki *Beiträge zur Kenntniss der Funktionen des Nervensystems* című munkáját. Két év múlva, 1870-ben a fizikális vizsgálati módszertan nyilvános rendes tanárává nevezték ki. Ekkor jelent meg *Die propädeutische Klinik als selbständiges theoretisch-medizinisches Forschungsinstitut* című könyve. Olyan nagy fontosságot tulajdonított a fizikális vizsgálatnak, hogy erre a célra önálló intézet felállítását javasolta. E tárgyból írta következő tanulmányait is: *Über die Resonanz der Luft im freien Raume* (1870) és *Beiträge zur Theorie der Resonanz lufthaltiger Raume* (1872). 1877-ben újabb könyve jelent meg *Diagnostik der Brustkrankheiten vom propädeutisch-klinischen Standpunkte* címmel. Ez a munka valóban nagy segítséget nyújtott a mellkas betegségeinek diagnosizálásához.

Stern Sámuel életének második szakában a lelki betegségek diagnosztikájával foglalkozott. Véleménye szerint a lelki betegségeket úgy kell ismertetni és elemezni, mint a fizikai bajokat. Az egészséges lelkiállapottól való eltéréseket mérlegelve kell felállítani a diagnózist. A lelki betegségek vizsgálatának tudományát *Psychognosizis*nak nevezte el. 1906-ban könyv formában is ismertette elméletét *Allgemeine analytisch-synthetische Psychognosie parallel zur Physik und Physiologie* címmel. Kongresszusokon és tudományos üléseken is propagálta tanait. Későbbi munkáiban az új, experimentális orvostudomány területéről a filozófia mezejére tévedt. Filozófiai teljesítményét azonban nem tekintik jelentősnek.

IRODALOM: 1. *Fischer, I. szerk.:* Biographisches Lexikon der hervorragenden Ärzte der letzten fünfzig Jahren. Urban und Schwarzenberg, Berlin-München, 1933, I-II. – 2. *Hógyes E.:* Emlékkönyv a Budapesti Királyi Magyar Tudomány Egyetem Orvosi Karának múltjáról és jelenéről. Budapest, 1896. 780. old. – 3. *Kugan, S.:* The Jewish Medicine. Baltimore, 1952, 248. old. – 4. *Lesky, E.:* The Vienna Medical School of the 19th Century. Akademische Druck, Wien, 1976, 450. old. – 5. Edmund Nobel (1883–1946). American Journal of Diseases of Children, 1946, 71, 659. – 6. Österreichisches Biographisches Lexicon. 1815–1950, IV. kötet, Wien, 156. old. – 7. Pallas Lexikon. XI. kötet. Pallas, Budapest, 1895. 497. old. – 8. Prof. Julius Scheff (Nekrológ). Wiener Klinische Wochenschrift, 1922, 35, 486. – 9. *Seidler, E.:* Kinder-Ärzte 1933-1945 ent-rachtet-geflohen-ermordet. Bouvier Verl. Bonn, 2000, 336. old. – 10. Prof. Dr. Stern (Nekrológ). Wiener Medizinische Wochenschrift, 1915, 28, 10. – 11. *Szinnyei J.:* Magyar írók élete és munkái. VII. kötet. Hornyánszky, Budapest, 1906, 1180-1182. old. – 12. *Újvári P. (szerk.):* Magyar Zsidó Lexikon. Magyar Zsidó Lexikon Kiadóvállalat, Budapest, 1929, 533., 806. old.

Emed Alexander dr.

Alternatív medicina

Egy nem szörnyű, hanem gyümölcsöző tévedés. Lüdke, H. W. (Geriatrisches Institut, Alemanenstrasse 70a, D-79117 Freiburg, Németország): Dtsch. Arztebl., 2003, 100, A 107-109.

A homeopátia (H) olyan gyógyszerek tárára hozta létre – empiriás alapon – az elmúlt kétszáz évben, amelyek azért lehetnek érdekesek, mivel olyan különleges és sajátos panaszok és állapotok kezelésére valók, amilyenek az iskolamedicinában nem fordulnak elő, annál inkább azonban a mindennapi gyakorlatban.

A H. körüli probléma abban áll, hogy tartalmaz egy dogmatikus-vallási és egy természettudományos részt, és pedig a kezdet kezdetétől, megalkotója, Christian Friedrich Samuel Hahnemann (1755–1843) idejéből. Úgy az egyik, mint a másik csoporthoz tartozó homeopáták (HP, tehát akik így gyógyítanak) megfigyeltek tüneteket és bizonyos szerek hatását. Mind a mai napig elhangzik minden ilyen vita során: *Wer heilt, hat Recht*, tehát: aki (meg)gyógyít (valakit, annak) igaza van. [Ref.: *S ha a gyógyulás kurzuslása útján következik be? – hiszen ilyen is történt már! Akkor kinek van igaza? Ki gyógyított?*] A dogmatikus-vallási doktrína felmutatott terápiás sikerekből táplálkozik, amelyekkel szemben állnak a sikertelenségek és spontán gyógyulások. Meggyőződéses HP-k szilárdan kitartanak a fundamentum és a tartóoszlopok szilárdságában, s a sikertelenségek okát leginkább a célhoz vezető fő tünet elnézésében szokták megadni.

Sok orvos abban látja a H előnyét, hogy ártalmatlan úton-módon biztosítja az öngyógyulás lehetőségét. Ugyanakkor minden HP megélt olyan eseteket, amiket saját maga is meglepőnek tart, s amelyek nem tűnnek sem placebohatásnak, sem pedig spontán gyógyulásnak.

Vannak azonban olyan gyógyulások is, amelyek komplex szerekkel történtek, de ezek nem tartozhatnak a szűkebb értelemben vett H körébe, ezeket a gyógyszergyárak hozzák forgalomba.

A H „feltalálása” Hahnemann híres-hírhedt Chinafa-kéreggel folytatott önkísérletéből következett, ami a váltóláz megbízható szere volt, s hatása a legjobban dokumentált orvosi felismerések közé tartozik. A szerbevétele Hahnemannnál lázat okozott; s akkor a lázat okozó gyógyszer és a lázat okozó betegség gondolatát tovább fonva jutott el a *similia similibus curen-tur*, a H fundamentumát képező gondolathoz. Ha egy gyógyszer által okozott mérgezési tünetek hasonlóan vagy megegyeznek egy betegségével, úgy ez a betegség ennek a szernek erős felhígított formájával gyógyítható, szűrte le következtetéseit Hahnemann.

Na már most, ez lévén a H tartó oszlopa, eléggé rozoga alap, ugyanis a Chinafa kérge normális körülmények között nem okoz lázat. Hahnemann láza szenzibilizációnak tudható be. További tévedése, hogy meg volt győződve arról, miszerint a szer felhígítása nemcsak fokozza a hatást, hanem az azért egyáltalán felelőssé teendő tényező. Ennek a hígításnak a megnevezése: *dinamizálás* vagy *potenciálás*.

Hahnemann korának vitalista fogását képviselte az *életerő* és *miazma* kelléktárával; mindkét fogalom szellemi jellegű, s így nyilvánvaló, hogy a betegség is ezen az úton közelítendő meg, aminek eszköze a dinamizálás, ami extrém esetekben addig vihető, hogy a szerben már egyetlen molekula hatóanyag sincs jelen. Hahnemann pedig öregkorában elegendőnek gondolta, ha a pácienssel csak megszagoltatják a gyógyszeres üvegecske tartalmát.

A Hahnemann szerinti gyógyítás közel áll az *exorcizmushoz*, vagyis *ördögűzéshez*, ahol a betegség, a gonosz szellem gyengíti az életerőt, amit a gyógyszer jó szelleme kihajt a testből. És nyilván annyi gonosz szellem létezik, amennyi betegség, és ugyanannyi jó szellem, mint megfelelő gyógyszer. Hahnemann betegségről alkotott nézetei kora vallási meggyőződéséből sarjadtak, abban a korban, amikor a kórokozók neve miazma (kigőzölgés) volt, s amikor az emberi test felépítése és működése körül groteszk és zavaros elképzelések voltak forgalomban. Hahnemann magát természettudósnak tekintette, módszer-

res tüneti megfigyeléseket tett és azokról feljegyzéseket készített, ami hozzájárult a gyógyszeren létrejöttéhez.

Ezután a szerző fontosnak tartaná a tudományos alapon állók és az ortodox-dogmatikusok közötti vitát, mindenesetre, a 21. század színvonalának megfelelően. Azonban azok a HP-ák, akik továbbra is kitartanak a Hahnemann-féle miazmatikus szellemnek megfelelő potenciálás és a szellemi természetű életerő kategóriáinál, következetesen csak legfeljebb olyan pszichés természetű panaszokkal ügyködhetnek, ahol organikus háttér megnyugtató módon kizárható, hiszen a medicina mai állása szerint ugyancsak megmosolyogható, ahogyan Hahnemann a syphilis és a gonorrhoea gyógyítására is illetékesnek gondolta magát, ... akkor.

Itt lenne az ideje a H-ban használt szerek megbízható ellenőrzésének. És pedig annál is inkább, mivel ma tudjuk, hogy ilyen nyomnyi mennyiségekben működnek enzimek, különféle transzmitterek, valamint maguk a nyomelemek. De az ún. ultranyomelemek a H-s dózisok alatti töménységben hatnak. Alumínium és wolfram szokásos H-s készítményekben előforduló mennyisége megfelel a napi szükségletnek.

Kétszáz évvel ezelőtt tehát olyan megfigyeléseket gyűjtöttek, amelyeknek az iskolamedicina általi igazolása csak az utóbbi időkben történt meg. Ezek közé tartoznak a nyomelemek hiányából adódó tünetek, amelyek akkori kezelése – a téves elméleti megalapozás ellenére is – hatékonyan mutatkozhatott.

Ezekhez a sikerekhez azonban az alapul szolgáló téves teória alapján egy sereg babona, további tévedés és téves elgondolás kapcsolódott; emiatt a hozzájuk mereven ragaszkodó dogmatikusok magas tévedési gyakorisággal fizetnek meg a mindennapi gyakorlatban. Ezt a magas tévedési arányt csak egy „evidence based homeopathy” – vagyis bizonyítékokon alapuló H. lenne csak képes csökkenteni.

(Irodalom van, 4 német nyelvű; összefoglaló nincs.)

[Ref.: *A részleteiben való ismertetés célja az volt, hogy az iskolamedicina elköte-*

lezette megismerhesse – amennyiben nem ismerte volna – a H megszületésének rövid történetét és a kiindulás alapjául szolgáló, biztosan téves elgondolást. Referálól hasonló, a H-ról szóló ismertetése az Orv. Hetil. régebbi számában jelent már meg (lásd: Homeopátia: érvek és ellenérvek; Orv. Hetil., 1999, 140, 1326.).

Mellesleg megjegyezve, a H-t éppen a nemzeti szocialisták stilizálták magásra, mint kizárólagosan német gyógyítási módot és szellemi produktumot. Ma ugyan ilyen lobby-ja nincs, mégis virulva ellenpontozza az extrém technicizált és ultramodern laboratóriummal felszerelt német medicinát. Ugyanakkor a náci által üldözött pszichoanalízis éppen a számkivetetés miatt hódított a háború után nemcsak az NSZK-ban, hanem az USA-ban is.

Elégé nehéz világunk működésének alapelveit megérteni.

Vagy mégsem?]

Szűcs Károly dr.

Dermatológia- venerológia

Az endogén antimikrobás peptidok és a bőrinfekciók atópiás dermatitisben. Ong, P. Y. (Division of Allergy and Immunology, National Jewish Medical and Research Center, Department of Pediatrics, Rm. K926, 1400 Jackson St., Denver, CO 80206, USA): N. Engl. J. Med., 2002, 347, 1151-1160.

Az atópiás dermatitis krónikus gyulladásos bőrbetegség, melyet gyakran súlyosbítanak visszatérő bakteriális [főként *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*)], valamint vírusos és gombás patogének által okozott infekciók. E betegek 30%-ának van bakteriális vagy virális bőrinfekciója, míg a psoriasisos betegek körében ez az arány 7%.

A bőr első védelmi vonala a kórokozókkal szemben a stratum corneum. Ennek károsodása lehetővé teszi a mikrobák behatolását a bőrbe. A behatolásra a veleszületett immunrendszer azonnal képes reagálni. A humán bőr veleszületett immunrendszere antimikrobás peptidokat tartalmaz, mint a cathelicidinek (LL-37) és a humán béta-defenzinek.

A szerzők az LL-37 és a béta-defenzin 2 (HBD-2) expresszióját vizsgálták 8 atópiás dermatitisben, 11 psoriasisos szenvedő beteg gyulladásos bőrbőrében, valamint 6 egészséges egyénben. A vizsgálatok a bőrbioptizálás anyagból immunhisztológiai módszerrel, az LL-37 esetében immunodotlot, HBD-2 esetén Western blot analízissel történ-

tek. Meghatározták továbbá az LL-37 és a HBD-2 *S. aureus*ra gyakorolt antimikrobás hatását is.

Eredményeik szerint a psoriasisos anyagból származó bőrminták sokkal intenzívebb festődést mutattak mind HBD-2-re, mind LL-37-re, mint az akut és krónikus atópiás laesióból vagy a normális bőrből származó minták. A festődés intenzitása nem mutatott szignifikáns különbséget az akut atópiás, a krónikus atópiás és a normális bőrben. Megelőző vizsgálatok szerint az LL-37 és a HBD-2 mennyisége nagymértékben emelkedett gyulladásos bőrbetegségekben. Ezért a peptidok csökkent expressziója az atópiás dermatitis laesiókban nem várt megfigyelés volt. A normális bőrben a HBD-2 és az LL-37 esetében tett megfigyelés alátámasztja a megelőző közléseket, hogy az antimikrobás peptidok csak gyulladásos állapotokban képződnek nagyobb mennyiségben.

Az atópiás laesio epidermisében a HBD-2 és az LL-37 relatív hiánya a psoriasisos laesiókkal összehasonlítva felveti, hogy az atópiás dermatitis betegekben ezen antimikrobás peptidok hiánya hozzájárulhat a bakteriális kolonizációra és az infekciókra való fogékonysághoz.

Kimutatták, hogy a HBD-2 és az LL-37 az atópiás laesióban talált koncentrációban nem, de a psoriasisos laesióban talált koncentrációban elegendő volt a *S. aureus* elpusztításához. Az atópiás dermatitis betegekben a HBD-2 és az LL-37 alacsony koncentrációja nem volt képes a *S. aureus* elpusztítani. A HBD-2 és az LL-37 együttesen szignifikánsan több *S. aureus*ot pusztított el, mint a HBD-2 egyedül. Ezért a gyulladás által indukált antimikrobás peptidok expressziójának hiánya magyarázhatja az atópiás dermatitis betegek bőrinfekciókra való hajlamosságát.

Eredményeik mutatják a bőrre lokalizált immunhiányt atópiás dermatitisben, valamint az antimikrobás peptidok hiányos expressziója és a lokális infekciók közötti korrelációt.

Kósnai István dr.

Hormonpótló kezelés

Az ösztrogén plusz progeszteronkezelés kockázatai és előnyei egészséges postmenopausális nőknél: a Women's Health Initiative randomizált, kontrollált, prospektív, multicentrikus, vak módszerű vizsgálat eredményei. (WHI Clinical Coordinating Center, Divisi-

on of Public Health Sciences, Fred Hutchinson Cancer Research Center, 1100 Fair-view Ave, MP-1002, PO Box 19024, Seattle, WA 98109-1024, USA): JAMA, 2002, 288, 321-333.

A Women's Health Initiative (WHI) vizsgálat azoknak a terápiás stratégiáknak a veszélyeit/kockázatait és előnyeit mérte fel, amelyek potenciálisan lecsökkenthetik a koszorúér eredetű szívbetegség (CHD), az emlőrák, a colorectalis carcinoma és a csonttörések incidenciáját.

A WHI tanulmány 1993 és 1998 között az USA 40 klinikai központjában 161 809, 50–79 éves postmenopausában lévő nőt különböző vizsgálati kohorszokba (zsírszegény étrend, kálium- és D-vitamin-pótlás és két hormonpótló terápiás trial) sorolt be.

Jelen közlemény az ép uterusú nők ösztrogén + progeszteron kezeléssel foglalkozó vizsgálat eredményeit ismerteti. Az életkor szerint alkalmas nők zömét a lakosságot megszólító levél formájában szervezett kampányokkal és ezzel összefüggésben a tömegtájékoztásban folytatott figyelemfelkeltő programokkal toborozták.

Alkalmasságukat határozták meg azokat az 50–79 éves postmenopausális nőket, akik 3 év óta nagy valószínűséggel ugyanazon a területen laktak, és részvételiükhez írásos beleegyezésüket adták. A vizsgálatba való besorolás főbb kizárási kritériumai az egyéb kockázatokkal (bármely olyan betegség, amely valószínűsíthetően 3 évnél rövidebb túléléssel jár), a biztonságossággal [korábbi emlőrák, a megelőző 10 évben egyéb rákos megbetegedés (kivéve a nem melanoma típusú bőrrákot), kórosan alacsony hematokritérték vagy patológiásan alacsony thrombocytaszám] és az emlékeztetésekkal (alkoholizmus, demenciák) voltak kapcsolatosak.

A kezdeti szűrővizsgálat idején az intakt méhű nők alkalmasak voltak a kombinált – a postmenopausában használatos – hormonokkal folytatott preventív kezelésre; a megelőzően hysterectomián átesett nők viszont alkalmasnak bizonyultak az egymagában adott – progeszteronnal nem ellensúlyozott – ösztrogénkezelésre. Jelen közlemény a 16 608, induláskor ép uterusú nőre vonatkozik, akik a vizsgálat/tanulmány ösztrogén plusz progeszteron versus placebo kezelés variánsába nyertek besorolást.

A probanduszok az összetett ösztrogén + progeszteron készítményt naponta 1 tablettában vették be, amely 0,625 mg konjugált equinoestrogént és 2,5 mg medroxyprogeszteronacetatot tartalmazott. A kont-

rolcsoport megfelelő placebomedikációban részesült.

Az ösztrogén + progeszteron kohorszba 8056, a placebocsoportba 8102 résztvevő jutott. A vizsgálatban használt valamennyi gyógyszeres üveg – a vak módszerrel történő kezelés feltételeit megvalósítandó – egyedi számmal és vonalkóddal volt ellátva.

A vizsgálatban részt vevő nőkkel a véletlenszerű besorolást követő 6 hét múlva telefonon kapcsolatfelvétel történt; a további klinikai történéseket/eseményeket félévente ellenőrizték/kövezték nyomon, emellett a probandusok évente személyesen is fölkeresték a területileg illetékes intézményeket: a protokoll évente mammográfiát és fizikális emlővizsgálatot is előírt; kiinduláskor, majd a követés 3. és 6. évében EKG-vizsgálatot végeztek.

A vizsgálat kapcsán keletkezett összes adatot kvalifikált személyzet szabványosított űrlapokon gyűjtötte össze, azok a klinikai koordináló központ által kialakított helyi klinikai központi részleg adatbázisába kerültek, amely lokális centrum állandó összeköttetést tartott fenn a Clinical Coordinating Centerhez kapcsolódó helyi hálózattal. Az adatok minőségét a rutin adatbejelentés- és adatbázis-ellenőrzés, a véletlenszerű felülvizsgálatok és a helyszín rutinszerű látogatása-auditálása szavatolták.

A vizsgálati szabályzat akkor rendelkezett el az alkalmazott gyógyszeres kezelés definitív beszüntetését, amikor emlőrák, endometrialis, kórfolyamat (terápiarefrakter hyperplasia, atypia vagy rák) alakult ki, vagy mélyvénás thrombosis, tüdőembolia, melanoma malignum lépett föl. A gyógyszeres terápia időleges felfüggesztésére akkor került sor, ha a vizsgálatban részt vevő nőknél heveny szívinfartus, cerebrovascularis esemény, csonttörés vagy kórházi ellátást igénylő súlyosabb sérülés, anaesthesiában végzett műtét, bármilyen – 1 hétnél tovább tartó – mozdulatlanúságra kárhoztató megbetegedés következett be, vagy bármilyen olyan betegség, kóralapot lépett föl, amelynél a hormonkezelés nem helyénvaló.

Az ösztrogén plusz progeszteron vizsgálat *elsődleges végpontja* a CHD [akut myocardialis infarctus, néma (silent) szívizominfarctus, CHD eredetű halál; a műtétek alatt föllépő és az abortív szívinfartusokat is ide sorolták]. A csigolyatörések és egyéb osteoporosissos fracturák (beleszámítva valamennyi csonttörést, kivéve a bordák, a mellkas/szegycsont, a koponya/arc, kéz- és lábujjak és a nyaki csigolyák töréseit) *másodlagos végpont-*

ként szerepeltek. Az invazív emlőrák *primer nemkívánatos végpontnak* minősült. *Járvulékos klinikai végpontként* kiválasztott *másodlagos végpontok:* az egyéb cardiovascularis betegségek; az endometrialis, a colorectalis és más rákfélések; valamint az egyéb hormonterápiával kapcsolatos csonttörések.

Az egészség szempontjából releváns előnyök versus kockázatok fontosabb aspektusainak összegezésére a globális indexet határozták meg, amely magában foglalta a cardiovascularis megbetegedés legkorábbi megjelenését, az invazív mammarcinomát, a stroke-ot, a tüdőemboliát, az endometrialis rákot, a csípőtáji törést, továbbá az egyéb okok miatt bekövetkező halált. A globális index viszonylag jól kifejezésre juttatja mind a hét betegség járulékos súlyát.

A vizsgálat monitorozása a globális index valamennyi elemére külön-külön és egészére vonatkoztatva fél-évente összehasonlította az ösztrogén + progeszteronnal és a placebóval kezelt kohorszokat.

Jelen beszámoló elsősorban az egészséges postmenopausás nők ösztrogén plusz progeszteron kezelésére vonatkozik, mivel a probandusok csupán 7,7%-ának volt korábban cardiovascularis betegsége.

A vizsgálat a tervezettnél korábbi megszakitásának mérlegelésére fél-évente került sor, azt a független adat- és biztonságosság-ellenőrző bizottság végezte el.

A vizsgálati eredményekből:

– A beszámoló idején valamennyi nő legalább 3,5 éve szerepelt a vizsgálatban, az átlagos követési időtartam 5,2 év, a leghosszabb követési idő 8,5 év.

– Összesen 16 025 résztvevő vitális állapota (96,5%) volt ismert, összesen 583 (3,5%) részt vevő nőt veszítettek szem elől a követés idején, a többi 15 576 (93,8%) mindig aktuális információt adott a végpontokat illetően.

– A kiindulási karakterisztikumokat [életkor/korcsoportok (50–59, 60–69, 70–79 év); etnikai hovatartozás (fehér, fekete, spanyol, amerikai indián, ázsiai/csendes-óceáni szigetlakó, ismeretlen); hormonszedés (soha, megelőzően, jelenleg); az előző hormonszedés időtartama (< 5 év, 5–10 év, > 10 év); átlagos testtömeg-index (kg/m²); systolés vérnyomás (Hgmm), diastolés vérnyomás (Hgmm); dohányzás (soha, megelőzően, jelenleg); szülések száma (soha, >1 szüléssel végződő graviditas); kezelt cukorbetegség; kezelt magas vérnyomás vagy a vérnyomás > 140/90 Hgmm; gyógyszeres beavatkozást

igénylő hypercholesterinaemia; aspirinszedés (> 80 mg/nap); statinmedikáció; kórelőzményben AMI; anamnézisben AP; kórelőzményben CABG/PTCA; anamnézisben stroke; kórelőzményben mélyvénás thrombosis vagy pulmonalis embolia; nőroknak emlőrákja volt; csonttörés > 55 éves korban; emlőrák öt éves kockázatának Gall-modellje (*) tekintve nem volt szignifikáns különbség a hormonnal kezelt és a placebocsoport között.

– Az ösztrogént plusz progeszteront szedő nők között a CHD eseményeinek aránya 29%-kal nőtt a placebót szedőkhöz képest (10 000 személyévenként 37 vs. 30), ami szignifikáns; a CHD kockázati hányadosa 1,29 [(SD) 1,02–1,63]; leginkább a nem-fatális MI-ok száma nőtt meg; a kumulatív kockázatok Kaplan–Meier görbéi azt mutatták, hogy a CHD-kre nézve a kezelési csoportok közötti különbségek a randomizáció után már rövid időn belül megjelentek.

– A stroke aránya is magasabbnak bizonyult a hormonszedő nők között: 41%-os növekedés (10 000 személyévenként 29 vs. 21); a stroke kockázati hányadosa 1,41 [(SD) 1,07–1,85]; a stroke kumulatív kockázata az 1. és a 2. év között kezd elkülönülni, és ez a differencia az 5. éven túl is megmarad. (A hormonkezelést és a placebó csoport közötti szerény véryomás-különbség nemigen magyarázza a stroke-ok számának megszorodását.)

– A hormonmedikált kohorszban a vénás thromboembolia, a mélyvénás thrombosis és a tüdőembolia kétszer nagyobb gyakorisággal fordult elő (10 000 személyévenként 34 versus 16); a tüdőembolia kockázati aránya 2,13 [(SD) 1,39–3,35]; a tüdőembolia kumulatív kockázatkörbéi már korán elválnak egymástól, és a megfigyelés folyamán mindvégig kedvezőtlen hatásokat mutatnak.

– Az összes CHD-k aránya – beleértve az egyéb, kórházi kezelést igénylő történéseket is – 22%-kal magasabb a hormonkezelteken; az összes cardiovascularis betegségre (artériás és vénás megbetegedés) vonatkozó kockázati hányados 1,22 [(SD) 1,09–1,36].

– Az invazív emlőrák számarányának emelkedése az ösztrogén + progeszteron kezelt csoportban 25% (10 000 személyévenként 38 vs. 30, ami nominálisan csaknem lényeges, és a súlyzott statisztikai próba már erősen szignifikáns); az invazív mammarcinóma kumulatív kockázata hasonló az 1. évben, majd ezen a ponton a hormonkezelteknél gyorsab-

ban kezd emelkedni. A hormonpótlásban részesülő kohorszban az invazív emlőrákra vonatkozó kockázati hányadosa nem volt magasabb azoknál, akiknél pozitív volt a családi kórelőzményük, kivéve azokat, akik postmenopausalis hormonokat szedtek korábban is: mindez arra enged következtetni, hogy a postmenopausalis hormonpótló terápia éveket tartó expozíciója kumulatív hatású.

– A colorectalis rák aránya 37%-kal csökkent a hormonkezelésben részesültekben (10 000 személyévente 10 versus 16); a kockázati hányados 0,63 [(SD) 0,43–0,92]; a colorectalis carcinoma felhalmozódó kockázatgörbéi a 3. évtől kezdve kedvező változásokat mutatnak.

– A globális index nominálisan lényeges, 15%-os növekedést mutatott az ösztrogén + progeszteronnal kezelt kohorszban (10 000 személyévenként 170 versus 151); az összetett végpontoknak megfelelő kockázati hányados a globális indexre vonatkoztatva 1,15 [(SD) 1,03–1,28]; a globális indexbe foglalt események kockázatának abszolút többlete 19/10 000 személyévenként bizonyult.

– A hormonpótló kezelésben részesülő nőknél a csípőtáji törések lényegesen ritkábbak voltak, mint a placebomedikáltokban (10 000 személyévenként 10 vs. 15); a hormonpótlás – a placebóval összehasonlítva – 33%-kal csökkentette az észlelt csontfracturák és a klinikai csigolyatörések arányszámait, mindkettő névlegesen szignifikánsnak mutatkozott; a kombinált csontfracturákra vonatkoztatva a kockázati hányados 0,76 [(SD) 0,69–0,85]; a hormonpótló terápianak tudható be, hogy 10 000 személyévre jutó abszolút kockázatcsökkenés 5-tel kevesebb csípőtáji törést eredményezett. [Ref.: Az eredmények egybecsengenek az ösztrogénnek azzal az ismert tulajdonságával is, miszerint – progeszteronnal vagy a nélkül – képes fönntartani a csontok élettani ásványianyag-tartalmát.]

– Jelen WHI vizsgálatban részt vevő nők egy kisebb csoportjánál (n = 400), akikben korábban MI zajlott le, vagy CHD miatt revascularisatióra került sor, alcsoportelemzés történt: a későbbi koszorúér-betegség kockázati hányadosa az ösztrogén + progeszteronra vonatkozólag 1,28 volt, a többiek esetén – akiknél nem állt fenn megelőzően coronariabetegség okozta szívbaj – az újabb CHD kockázati arány ugyanennyi (RR = 1,28) volt.

– Egy másik további alcsoportanalízis azt mutatta, hogy a már előzően ösztrogén + progeszteron pótlásban részesülő nők esetében magasabb

volt az invazív emlőrák, kockázati hányadosa, mint azokban, akik sosem kaptak női szexuálhormonokat [0 év – 1,06; < 5 év – 2,14 (!) év 5–10 év – 4,61 (!); a trendre alkalmazott próba eredménye: $z = 2,17$ (!)].

– Az ösztrogén plusz progeszteron tulajdonítható kockázatok abszolút többlete 10 000 személyévre nézve: 7-tel több coronariabetegséggel kapcsolatos eseménnyel, 8-cal több stroke, 8-cal több tüdőembóliás történet, továbbá 8-cal több invazív mammacarcinoma; ezzel szemben áll a 10 000 személyévre eső abszolút kockázatcsökkenés: 6-tal kevesebb colorectalis rák és 5-tel kevesebb csípőtáji törés; a globális indexbe implikált események kockázatának abszolút többlete 19/10 000 személyévenként.

– A WHI vizsgálat tényleges monitorozása 1997 ősztől kezdődött, és úgy tervezték, hogy mintegy 8,5 éves követéses megfigyelés után sort keríthetnek a végső értékelésre, de 2002. május vége után a tizenegyedik analízis adatainak áttekintésekor az ellenőrző bizottság arra a következtetésre jutott, hogy az emlőrák okozta bizonyított hátrány – a CHD, a stroke és a tüdőembólia gyakoribbá válásának adott bizonyítékaival egyetemben – az átlagosan 5,2 éves követés alatt túlsúlyba került a csonttörésekre és végbélrákokra vonatkozó előnyökhöz képest. Ezért a bizottság a WHI vizsgálat ösztrogén + progeszteron komponensének leállítását indítványozta, javasolta. [Ref.: Az egészséges nők hosszú távú hormonpótló kezelésének végső célja a WHI vizsgálatban ugyanis az egészség megőrzése, a betegség megelőzése volt, azonban a vizsgálati eredmények a nők egészségének szempontjából ebben az esetben ennek éppen ellenkezőjét bizonyították még akkor is, ha az abszolút kockázat alacsony: a „primum non nocere” elve különösen szigorúan vevendő a preventív orvoslásra] (Ref.: Ha jelen WHI vizsgálat ösztrogén + progeszteron komponensének eredményeit hosszabb időtartamra extrapoláljuk, a postmenopausalis hormonpótlással járó abszolút kockázatok és előnyök ezekre a kóros állapotokra vonatkoztatva olyan jelentős értékeket érhetnek el, hogy az egész lakosságot tekintve akár tízezerrel lennének olyan egészségi problémák, amelyeket a kombinált hormonkezelés idézett elő.) Mivel a kockázatok és az előnyök egyenlege a progeszteronnal nem elensúlyozott ösztrogénvizsgálati összetevőben bizonytalan maradt, a felülvizsgáló bizottság a WHI ezen komponensének folytatását ajánlotta: így a korábban hysterectomián átesett nőknél folytatott, gesztágen nem kompenzált, csupán ösztrogént tartalmazó vizsgálat tovább tart, és

előreláthatóan 2005 májusában fejeződik be, amikor a követési idő átlagosan 8,5 év lesz.

A Women's Health Initiative kutatóorvosainak közleményíró csoportja a fent ismertetett vizsgálati eredmények alapján *végkövetkeztetésként* megállapítja: 1. A kombináltan alkalmazott ösztrogén + progeszteron átlagosan 5,2 évig tartó követése idején észlelt teljes egészségkockázat meghaladta a kezeléssel járó előnyöket egészséges, postmenopausában lévő nők között; 2. a vizsgálat alatt talált kockázat/haszon profil ellentmond az idült betegségek elsődleges megelőzésére fülhasználható beavatkozásokkal, eljárásokkal szemben támasztott követelményeknek, ezért 3. ezt a kezelést koszorúérbetegség primer prevenciója céljára sem elkezdni, sem pedig folytatni nem szabad; 4. az osteoporosis megelőzéséhez a megfelelő gyógyszer kiválasztásakor mérlegelni kell a cardiovascularis betegség és az invazív emlőrák szignifikáns veszélyét a kevesebb csonttörés előnyével szemben.

A WHI vizsgálatot korlátozó tényezők közül kiemelendők: 1. A WHI vizsgálatnak nem volt feladata a menopausalis panaszok rövid távú kezelésére adott hormonok kockázatainak és előnyeinek a megállapítása; 2. lehetséges, hogy a transdermalis ösztrodial és progeszteron – melyek közelebb állnak az endogén nemi hormonok fiziológiás viszonyaihoz – ettől különböző risk/benefit profil eredményeznének.

[Igen sok klinikust, kutatót elgondolkoztatott és rengeteg érintett nőt sokkolt (főleg a nyugati világban) a WHI vizsgálat következtetése. Mindazonáltal a postmenopausalis kombinált ösztrogén + progeszteron kezeléssel szembeni pesszimizmus nem jelentheti egyetlen a postmenopausalis nők betegségmegelőzése miatti borúlátást, mivel 1. bizonyító értékű randomizált vizsgálatok megerősítették, hogy béta-receptor-blokkolók és aspirin alkalmazásával megelőzhető a koszorúér-er-betegség eseményei és az ischaemiás stroke azoknál a nőknél, akik CHD-ben szenvednek, vagy kórelőzményükben ischaemiás cerebrovascularis történet szerepel; 2. angiotenzinkonvertáló enzim gátló megelőzi a CHD történéseket azokon a nőknél, akiknél fokozott a CHD-kockázat; 3. a vérnyomás megfelelő beállítása hipertóniásoknál megelőzi a stroke-ot és a koszorúér-er-betegségeket; 4. magas kockázatú nők esetében a CHD-k elsődleges prevenciójára alkalmazott aspirinnek igen kedvező a kockázat/haszon hányadosa; 5. néhány lipidcsökkentő gyógyszerrel (főként statinokkal) ugyancsak megelőzhető a stroke; 6. biszfoszfonátok és a raloxifen megelőzi a töréseket azoknál, akik korábban

csontfracturát szenvedtek. A hormonpótló kezeléssel – mint a postmenopausas nők betegségeinek megelőző módszerével – kapcsolatos pesszimista véleménynek rá kell mutatnia preventív beavatkozások lehetőségére, amelyek erős bizonyítékokon nyugszanak.]

Fischer Tamás dr.

Iatrogén ártalmak

Inhalációs kortikoszteroidok alkalmazása kapcsán kialakult hypadaenias krízisek felmérése az Egyesült Királyságban. Todd, G. R. G., Acerini, C. L., Ross-Russel, R. és mtsai Arch. Dis. Child, 2002, 87, 457-461. (drgeoffreytodd@hotmail.com) Anglia

A kortikoszteroidok nagyon hatékony antiasthmaticumok: inhalációs változataik (ICS) lényegesen kisebb szisztémás mellékhatással bírnak, mint a per os adott készítmények. Az ajánlott adag 400 µg/nap a budesonide (BUD), és 200 µg/nap a fluticasone (FP) esetében, amit súlyos asthmában gyakran túllépnek. Az FP esetében egyesek maximális dózisként a napi 500 µg adását, míg mások a napi 1500–2000 µg alkalmazását is elfogadhatónak tartják. Szisztémás mellékhatást rendkívül ritkán írtak le ICS adása kapcsán. 1999-ig (több mint 30 év klinikai használat során!) mindössze 2 esetben írtak le akut mellékvese-elégtelenséget: egy felnőttnél, aki 6400 µg BUD-ot [Ref.: Az átlagos dózis 16-szorását!] és egy gyermeknél, aki napi 500 µg BUD-ot inhalált.

A szerzők kérdőíveket küldtek ki gyermekgyógyász és endokrinológus szakorvosoknak, hogy felmérjék, milyen gyakran láttak a szakorvosok az ICS-dal összefüggésbe hozható akut mellékvese-elégtelenséget az Egyesült Királyságban. 2912 orvost kerestek meg, 709 (24%) válaszolt a megkeresésre és 55 közülük 1 vagy több akut mellékvese-elégtelenség esetről számolt be. 33 betegre illettek a körkép diagnosztikus kritériumai (részletesen I. az eredeti közleményben), közülük 28 gyermek és 5 felnőtt volt. Minden esetben részletes kiváltógátás zárta ki a hypoglykaemia egyéb okát.

A gyermekeknél tudatzavar, coma és görcsök, míg a felnőtteknél inkább a letargia és a hányinger volt a vezető tünet. 24 betegnél nem volt azonosítható kiváltó tényező, 8 esetben fertőzés, 4 esetben az ICS adagjának hirtelen változtatása vagy alacsonyabb hatékonyságú változatra cse-

rélése, egy esetben pedig műtét után alakult ki akut mellékvese-elégtelenség. Jellemző, hogy a 28 gyermekből 4-nél átlagosan 0,9 év telt el a korrekt diagnózis felállításáig! 25 gyermeknél és 5 felnőttél a synacthen provokációs teszttel kóros eredményt kaptak.

30 esetben FP, egy gyermek FP és BUD kombinációs, egy felnőtt és egy gyermek BUD kezelésben részesült. A mellékvese-elégtelenség diagnosztizálásakor már több, mint 3 éve ICS-dal kezelték 3 felnőttet és 2 gyermeket, kevesebb, mint 1 éve 6 gyermeket, a többiek 1–2 év között kapták a szert. A napi adag 500–2000 µg között változott. Leggyakrabban spray (meter-dosed inhaler) kiszerezésben használták a gyógyszert. Az asthma súlyossága 2 felnőtt és 4 gyermek esetén 3. lépcsőjűnek, 4. vagy 5.-nek pedig 1 felnőtt és 13 gyermek esetében volt megadva, a többi betegről nem állt ilyen irányú információ rendelkezésre. A betegek 1 kivételével a megelőző évben kevesebb, mint 21 napig részesültek per os szteroidkezelésben.

A felmérés alapján gyakrabban fordult elő ICS-dal összefüggésbe hozható akut mellékvese-elégtelenség a vártnál. Egyik esetben sem volt más betegség miatt lokálisan vagy szisztémásan adott szteroidterápia az anamnézisben. Jóllehet mindegyik esetben nagy dózisban alkalmazták az ICS-ot, de nem lépték túl a súlyos perisztálós asthmában szokványosan alkalmazott adagokat. A FP akár napi 2000 µg dózisban is megengedett felnőttek kezelésében, bár a Medicines Control Agency felhívta a figyelmet arra, hogy 1000 µg/nap felett gyakoribbak a szisztémás mellékhatások. Mint a fentiekből is kiderül, nagyon veszélyes a nagy dózisú ICS kezelés adagjának hirtelen változtatása, illetve elhagyása, amit mind a betegekkel, mind szülőkkel meg kell érteni. Farmakokinetikailag a FP a legbiztonságosabb ICS, mivel 99%-ban lebomlik a májban. A FP azonban 200–300-szor lipofílebb is, mint a BUD, ami azzal jár, hogy sokkal inkább eloszlik a perifériás szövetekben, mint az előbbi. 500 µg feletti napi adagjánál már súlyos mellékvese-szuppressziót is kialakíthat. 200–400 µg-os adagolásban azonban alig észlelhető ilyen hatása, még kevésbé, ha porinhalációban (diskus) alkalmazzák.

Nagyon fontos, hogy az asthmát megfelelően kórismézzék, hiszen gyakran a más okból kialakult köhögés alapján módosítják az ICS adagot, s így túlkezelik az asthmát. Minden esetben a kórisme revidálása javasolt, ha az emelt dózisú ICS-ra nem javul a beteg állapota. A szerzők óvatosságot ajánlanak az FP gyermekek-

nél napi 400 µg, felnőtteknél napi 1000 µg-ot meghaladó adagolásánál. Az akut mellékvese-elégtelensége az esetek 76%-ban olyanoknál alakult ki, akik több, mint 1 éve ICS terápiában részesültek: az ilyen betegeknek ajánlatos lenne a mellékvese-funkció évenkénti ellenőrzése synacthen stimulációs teszttel. A leírt esetek felhívják arra is a figyelmet, hogy a még legkevesebb mellékhatással, de megfelelő terápiás hatással rendelkező ICS adag meghatározására törekedjünk asthmás betegeinknél.

[Ref.: A cikk legfőbb tanulsága, hogy az olyan hatékony és nagyon kedvező mellékhatásprofilú gyógyszerek esetében is szükség van a kezelőorvos józanságára, mint az ICS-ok. A referálással nem használjuk csökkentésére, csak a megfelelő indikációban való adásuk fontosságára szerettem volna felhívni a figyelmet.]

Tolnay Edina dr.

Linezolid kiváltotta tejsavacidosis. Apodaca, A. A., Rakita, R. M. (Virginia Mason Medical Center, Seattle, WA 98111, USA); N. Eng. J. Med., 2003, 348, 86-87.

Az első hatásos oxazolidinom linezolid nevű készítményt újabban kezdték használni Gram-pozitív fertőzésekben, beleértve a meticillinrezisztens *Staphylococcus aureus*, továbbá a vancomycinrezisztens *Enterococcus*, valamint a különböző *Nocardia* speciestek okozta fertőzéseket. Eddig a linezoliddal kapcsolatban tejsavacidosis előfordulását nem köztölték, a seattle-i szerzők elsőként közlik ezzel a szerrel indukált tejsavacidosis kialakulását.

52 éves nőt beteg láz, hidegrázás és kéthetes köhögés miatt jelentkezett kórházi felvétellel, a vizsgálatok a jobb középső tüdőleányben infiltrátumot és mediastinalis adenopathia jelenlétét mutatták ki, a bronchoalveolaris mosófolyadékából *Nocardia otitidis-caviarum* nőtt ki, valamint a mediastinalis biopszia is alátámasztotta ezt a fertőzési formát. A részletes CT-vizsgálat disszeminált betegséget igazolt (agy, vesék, és mellékvesék részvételével).

Először trimethoprim-sulfamethoxazol adását kezdték, de mellékhatások miatt ezt hamarosan fel kellett függeszteni. Ekkor tértek rá linezolid és clarithromycin adására. Miután a beteg hányingerről, hányásról panaszkodott és kifejezett myelosuppressziót is észleltek, ötletes kezelés után endoszkópia történt, ez duodenalis ulcusokat mutatott, ezért pantoprazolkezelést kellett beiktatni. A hányinger és hányás továbbra sem

múlt el, holott a megismételt endoszkópia az ulcus gyógyulását mutatta. Ekkor nézték meg a beteg laktátszintjét, s ezt jelentősen magasnak, 9,9 mmol/l értékűnek találták. Az eddig adott antibiotikumokat kihagyták, 10 nap alatt a laktátszint teljesen normalizálódott. Amikor újból megkezdtek az antibiotikumok adását, 7 nap múlva a laktátszint ismét emelkedni kezdett és visszatért a hányinger is. Ekkor már csak a linezolid maradt gyógyszerként, miután azonban a laktátszint tovább növekedett, elhagyták a linezolidot is, s erre 2 hét alatt a tejsavsztint normalizálódott. Innen kedve egy másik készítményt, moxifloxacin adtak, e mellett a tejsavsztint normális tartományban maradt és a disszeminált nocardiosis is gyógyult.

[Ref.: A N. Engl. J. Med. folyóirat 2003-as első számában megjelent rövid közleménnyel egyidejűleg olvashattuk a budapesti Semmelweis Egyetem I. sz. Sebészeti Klinikájáról az első magyarországi tapasztalatokat linezoliddal. Mellette a Pharmacia gyár ismertetőjéből az derült ki, hogy a linezolid az első kiváló hatásspektrumú oxazolidinonkészítmény, amely a tájékoztató szerint „kezdeti győzelemre ítélve” fejt ki hatását. A sebészeti klinikai közlemény 21 betegen linezoliddal szerzett tapasztalatokról szól; megemlítik, hogy gyógyszer mellékhatást (émelygés és hányás) mindössze 2 esetben észleltek. Arról egyik közlemény sem tesz említést, hogy az átlagosan 50 év feletti betegek vese- és májműködése a linezolidterápia előtt milyen volt.]

Iványi János dr.

Költség és haszon

Az asthmakezelés költségei flutikazon-, montelukast- és zafirlukastterápia esetén. Pathak, Dev. S. és mtsai: Pharmacotherapy, 2002, 22, 166. (<http://www.medscape.com/viewarticle/427382>)

Az USA-ban évente 12,7 milliárd dollár az asthmaellátás költsége, ebből a direkt orvosi rész 58%. Az útmutatók az enyhe, tartós asthma elsőrendű gyógyszerének a beszívott szteroidot jelölik meg, az NHLBI javaslata a leukotriénmódosítókat alternatívaként említi.

781, 4 év feletti, átlagosan 29–42 éves beteg kezelését vagy flutikazon propionáttal (44 vagy 110 µg Flovent, 284 betegen), vagy 5 vagy 10 mg Singulairrel 302 betegen, vagy 20 mg Accolattal kezdték 195 betegen.

Állapotukat, valamint a bármilyen gyógyszerfogyasztásukat 9 hónapig követték. E betegek egyike sem kapta korábban e szereket. A megelőző kilenc hónap gyógyszerigényét is felmérték. A három csoport a korábbi 9 hónapban nem különbözött a hospitalizációk számában, az orális szteroid szedésben, de a zafirlukasttal kezelt csoportban gyakoribb volt az asthmás tünet. A 9 hónapos megelőző periódus alatt 90, 120 és 118 dollár volt a gyógyszerköltség – ez sem különbözött. Rövid hatású béta₂-receptor-agonistát 36–42%-uk, salmeterolt 5–10%-uk szívott, sürgősségi ellátásra 2,3–4,6%, kórházi kezelésre 1,7–6,2%-uk szorult.

A kezelés 9 hónapja során a kórházi kezeléseik száma a flutikazonnal kezelt csoportban 44%-kal csökkent, míg nőtt a montelukasttal kezelt csoportban 76%-kal, a zafirlukasttal kezelt csoportban 8%-kal. A legalább egy sürgősségi ellátás a flutikazon csoportban 8,6%-kal csökkent, míg nőtt a montelukast csoportban 30, a zafirlukast csoportban 56%-kal.

Az asthma ellátásának költségei a 9 hónapra a flutikazon csoportban 528, a montelukast csoportban 967, a zafirlukast csoportban 1359 dollárra rúgtak.

Annak szükségessége, hogy másik gyógyszerre váltsanak vagy kiegészítsék a fenti terápiát, a flutikazon csoportban 7,4% volt, míg a montelukastnál 32%, a zafirlukastnál 43%.

Az enyhe és mérsékelt asthma kezelésében a beszívott szteroid (flutikazon) a legjobb szer.

[Ref.: A szerzők munkahelyét és levelezési címét nem adja meg az elektronikus forrás, de onnan letölthető a cikk, melynek következtetésével a referens teljesen egyetért.]

Apor Péter dr.

A hirtelen szívhalál megelőzése és annak ára. Hlatky, M. és McDonald, K. (a Stanford Egyetem munkacsoportjának hét közleménye, USA): Amer. Heart J., 2002, 144, 390, 404., 413., 422., 430., 440.

A megelőzésben elért eredmények elnére az USA-ban az összes halálozás egynegyedét a hirtelen szívhalál (kamrai arrhythmia) okozza. A preventív terápia, az antiarrhythmiaszerek és az implantált kardioverter defibrillátor (ICD) azon esetekben a leghasznosabb, akiknél nagy az esély a hirtelen, és ugyanakkor csekély a rizikó a nem hirtelen szívhalálra. Ezt azonban a klinikai módszerekkel nem lehet jól elkülöníteni, a kifej-

lesztett matematikai megközelítések sem elegendően jó jelzők – derült ki 30 680 beteg több mint hároméves követése során.

Az I. típusú antiarrhythmiaszerek növelték a halálozást, e szerek a tüneti pitvari arrhythmiasoknak való. Az amiodaron 13–19%-os csökkenést hozott, a sotololt kis mintákban látták hatásosnak, a tisztán III. csoportú szerek nem voltak hatásosak. Az ICD az amiodaronnal szemben 24%-os halálozáscsökkenést hozott. Azon betegekben bizonyult az ICD a leghasznosabbnak, akik már átéltek kamrai tachycardiát vagy fibrillációt. Az ICD 1980 óta ismert, 1987 és 1995 között tízszeresre nőtt a beültetett készülékek száma, megötszörözött a beültetést végző kórházak száma jelenleg 500. 1991 és 1995 között 31 000 ICD-t implantáltak kaliforniai Medicare ellátásban részesülő betegekbe. A 30 napon belüli halálozás 6-ról 2%-ra, a hároméves halálozás 38-ról 33%-ra csökkent. Az utólagos sebészi revízió szükségessége 34-ről 18%-ra csökkent, elsősorban a jobb elemeknek és készülékeknek köszönhetően. A 30 napos költségek 40 000 dollár, a 3 éves költségek 50 000 dollár körül voltak.

A Medicare adatbázisa szerint 1955 és 1995 között 85 000 beteg került a sürgősségi ellátóhelyekre kamrai tachycardia miatt, közülük 20 000 került osztályra, 14%-uk meghalt az első napon. Az elektrofiziológiai vizsgálatok aránya 3-ról 22%-ra, az ICD-k használata 1-ről 13%-ra nőtt. Az egyéves túlélés 53-ról 58%-ra, évi 0,5%-kal nőtt. A kórházi költségek ugyanakkor évi 8%-kal, évi 1000 dollárral nőttek, elsősorban az elektrofiziológia és az ICD alkalmazása miatt. Mint az egyéb egészségügyi ellátásban, a minoritások részesedése kisebb az elektrofiziológiai mérések alkalmazásában és az ICD beültetésében. A kamrai arrhythmian átesett betegek életminőségét több módon vizsgálták 264 személyen. Elsősorban az ICD-t kapottakon nagy a javulás, olyan életet élhetnek, mint a coronariaangioplastián vagy a bypasson átesettek. A kétéves költségek – beleértve az ICD-t – 30 000 dollár felett vannak.

A költséghatékonyság mérlegelésére kifejlesztett modell szerint, ha négyszer akkor az esély a hirtelen halálra, mint a nem hirtelenre, akkor 36 000 dollár az ICD-t kapott beteg egy minőségi évének költsége, míg ha a nem hirtelen halál fordul elő négyszer olyan gyakran, akkor egy minőségi életév 116 000 dollárba kerül ICD beültetéssel.

Apor Péter dr.

HÍREK

Meghívó

A Magyar Molekuláris és Prediktív Epidemiológiai Társaság 2002. december 12-én alakult meg Pécsen.

A XXI. század orvostudománya erősen támaszkodik a megelőzésre, a környezetvédelemre és a molekuláris biológiára, annak frekventált alkalmazására.

A krónikus, nem fertőző népbetegségek és az újonnan felmerülő fertőző betegségek jelentőségének fokozódásával a hatékony primer és szekunder prevenció molekuláris irányba mozdulhat el. Ezért elhatároztuk egy olyan társaság létrehozását, amelynek célja ezen betegségek populációs szintű felmérése, elemzése, molekuláris biológiai módszerek, markerek, biomarkerek alkalmazása a hatékony megelőzésben.

A Társaság I. Nemzeti Kongresszusát (nemzetközi részvétellel) Pécsen tartja 2003. november 27. és 29. között.

Fő téma: A daganatok molekuláris és prediktív epidemiológiája

A kongresszusra a jelentkezés és előadás bejelentésének határideje:

2003. szeptember 30.

Információ: Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Közegészségtani Intézet
7643 Pécs, Szigeti út 12.

Tel: (06-72) 536 394

A Társaság tisztelettel hív és vár a soraiba és a kongresszusra mindenkit, aki a céljaink irányában elkötelezett és a téma iránt érdeklődik.

Prof. Dr. Ember István

a társaság elnöke

Meghívó

Az Experimentális és Klinikai Kutatások Nemzetközi Orvosi Egyesülete és a Danubius Thermal & Sport Hotel Bük 2003. november 26–28. rendezi meg Bükfürdőn az „Életöröm és Életmód 2003 – Az idősök életminősége” Konferenciát.

Fő témái: Az öregedés élettana, fontosabb népbetegségek, korszerű életmód, fenntartható egészség az idős korban, élethosszig tartó tanulás, ápolás, rehabilitáció idős korban, Önkormányzatok az idősökért, egyházak az idősökért, sajtó és a korszerű életmód.

A konferencián hazánk e témákban jártas kiválóságai tartanak előadást. Korlátozott számban a témához kapcsolódóan előadások bejelenthetők a konferencia elnökénél.

Határidő: 2003. október 1.

Tudományos célú érdeklődés:

Prof. Dr. Fehér János

(a konferencia elnöke), 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: Intermedicons Kft.

1458 Budapest, 97. Pf. 32.

Telefon/fax: (06-1) 215-8039

Mobil: (06-30) 984-6954

Meghívó

A Magyar Belgyógyász Társaság Északkelet-Magyarországi Szakcsoportjának ez évi tudományos ülését 2003. október 3–4. tartjuk Debrecenben, melyre minden érdeklődő kollégát szeretettel várunk.

A szervezőbizottság elnöke:

Dr. Neuwirth Gyula,

Kenézy Gyula Kórház, I. Belgyógyászat, Debrecen

Telefon és fax: (06-52) 511-821

E-mail: gyneuirth@freemail.hu

Rendezvényszervező iroda:

Club Service Kft., Patakvölgyi Éva,

4024 Debrecen, Kossuth u. 3. II./15.

Telefon: (06-52) 522-222

Fax: (06-52) 522-223

E-mail: peva@clubservice.hu

OH-QUIZ

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

Indoklások:

CXXXVII/1. E. Autoimmun hepatitis kezelésére az interferon nem alkalmazható.

CXXXVII/2. A. Az interferonterápiának nem mellékhatása a polycythaemia, sőt e kórkép kezelésére is használják.

CXXXVII/3. E. Az interferonterápiának nem indikációja az 1-es típusú (inzulindependens) diabetes mellitus.

CXXXVII/4. E. A köszvény nem kontraindikációja az interferon adásának.

CXXXVII/5. D. A ciklosporinterápiának nem indikációja a herpes zoster.

CXXXVII/6. E. Thyreoiditis nem mellékhatása a ciklosporin kezelésnek.

CXXXVII/7. D. A motilitást fokozó gyógyszerek kedvező hatásúak refluxbetegségben, tehát nem kerülendőek, ellentétben a kalciumcsatorna-blokkolókkal.

CXXXVII/8. E. A 60 év feletti életkor nem abszolút kontraindikációja a májtranszplantációnak

CXXXVII/9. C. Wilson-kórban jellemző manifesztáció lehet a fulminans hepatitis, ami a sürgős májtranszplantáció indikációját képezheti.

CXXXVII/10. C. ITP-ben nem mindig jelentős a splenomegalia.

CXXXVIII. sorozat

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

- CXXXVIII/1. Rheumatoid arthritis kezelésében használatos, *KIVÉVE:*
- A. ciklosporin
 - B. arany sók
 - C. methotrexat
 - D. nem szteroid gyulladáscsökkentők
 - E. interferon
- CXXXVIII/2. A felsoroltak közül melyik gyógyszer okozhat dózis-dependens módon súlyos májkárosodást?
- A. alfa-methyl dopa
 - B. chlorpromazin
 - C. halothan
 - D. acetaminofen
 - E. egyik sem
- CXXXVIII/3. Endoszkópos retrográd cholangiopancreatographia indikációi, *KIVÉVE:*
- A. akut biliaris pancreatitis
 - B. elzáródásos sárgaság
 - C. hasi fájdalom, gyanús elváltozás a pancreasban ultrahanggal
 - D. jelentős fogyás, pancreastumor gyanúja ultrahanggal
 - E. indirekt hyperbilirubinaemia
- CXXXVIII/4. Pancreatitist leggyakrabban okozó gyógyszerek, *KIVÉVE:*
- A. azathioprin
 - B. hypothiazid
 - C. furosemid
 - D. kortikoszteroid
 - E. diclofenac
- CXXXVIII/5. Glucagonoma tünete lehet, *KIVÉVE:*
- A. a bőrön migráló necroticus erythema
 - B. fogyás
 - C. vénás thrombosisok
 - D. anaemia
 - E. alopecia areata
- CXXXVIII/6. A carcinoid szindróma jellemzői, *KIVÉVE:*
- A. fej, nyak kipirulása
 - B. hasmenés
 - C. endocardialis fibrosis
 - D. hypotonia vagy hypertonia
 - E. rohamokban jelentkező magas vérnyomás sápadtsággal, hasi fájdalommal
- CXXXVIII/7. Malabsorptiót okozhat, *KIVÉVE:*
- A. biguanid
 - B. difenilhidantoin
 - C. epesavak
 - D. prokinetikus szerek
 - E. nem szteroid gyulladáscsökkentők
- CXXXVIII/8. Az alkoholos hepatitis manifesztációja lehet, *KIVÉVE:*
- A. icterus
 - B. láz
 - C. zavartság
 - D. leukocytosis
 - E. bradycardia
- CXXXVIII/9. A súlyos alkoholos hepatitis gyógyításában alkalmazható, *KIVÉVE:*
- A. silymarin
 - B. thioctacid
 - C. kortikoszteroid
 - D. hyperalimentatio
 - E. nem szteroid gyulladáscsökkentők
- CXXXVIII/10. HCV-okozta, portalis hypertensióval járó, dekompenzált májcirrhosis kezelésében szóba jövő eljárások, *KIVÉVE:*
- A. nem szelektív β -receptor-blokkoló
 - B. isosorbit mononitrát
 - C. transjugularis intrahepaticus portoszisztémás shunt (TIPS)
 - D. aldoszteronantagonista
 - E. interferon.

A megfjtések beküldési határideje: 2003. szeptember 15.

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

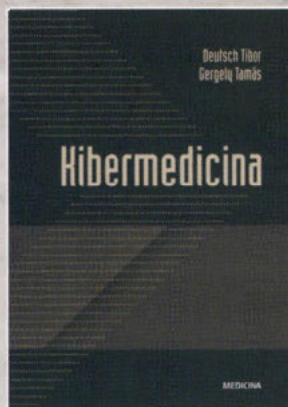
A helyes választ beküldők között a Medicina Könyvkiadó Rt. 5000 Ft értékű könyvutalványát sorsoljuk ki.

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

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ könyveiből

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 bizonyítékalapú medicinát az egyén-központú betegellátással szeretnék kombinálni.

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

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

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

Farmakoterápia

Szerkesztette: Bakó Gyula

A könyv a belgyógyászat legfontosabb területeinek alkalmazott gyógyszerelését, a gyógyszermegválasztás szempontjait, a jelentősebb gyógyszer-interakciókat, a gyógyszeralkalmazáshoz szükséges információkat tartalmazza. Külön fejezet szól a gyermekgyógyászat és az időskori gyógyszeralkalmazás gyakorlatban fontos tudnivalóiról. Ismerteti a terápia alkalmazásának törvényi feltételeit. A belgyógyászati rész a kardiális dekompenzáció, az angina pectoris, a ritmuszavarok, a májcirrózis farmakoterápiáját, a fájdalomcsillapítás módszertanát, a korszerű antibiotikumkezelést, a nem szteroid gyulladáscsökkentők alkalmazását, az immunmodulációs kezelési módokat, a hiperlipidkémiaalkalmazható terápiát, az antikoagulálás elveit és a citosztatikus kezelés gyakorlati vonatkozásait, valamint a veseelégtelenségben kövendő farmakoterápiás elveket fogja át. Orvostanhallgatóknak, családorvosoknak ajánljuk.

Formátum: 168 × 238 mm Terjedelem: 450 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

Tramalgin

(tramadolium chloratum)

30× 50 mg kapszula,

10× 100 mg injekció

Tramalgin® injekció



im., iv. alkalmazásra

10 x 2 ml

Tramalgin®
injekció

NYCOMED

Tramalgin® kapszula



NYCOMED

Tramalgin®
injekció

Tramalgin®
injekció

NYCOMED

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

KÉRI PHARMA

Legyőzzük a fájdalmat!

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

ORVOSI HETILAP

A l a p í t v á 1 8 5 7 - b e n

144. évfolyam, 37. szám

2003. szeptember 14.

560 Ft

A macrophagaktivációs szindróma 1803

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

A benignus prostatahyperplasia gyógyszeres kezelése 1809

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Molekuláris genetikai vizsgálatok anapláziás nagysejtes lymphomában 1815

EPIDEMIOLOGIAI TANULMÁNYOK

A gyulladásos bélbetegségek epidemiológiája Veszprém megyében –
25 éves felmérés eredményei (1977–2001) 1819

KAZUISZTIKA

Myeloma multiplex szokásos terápiával nem befolyásolható
lábszárfejkély hátterében 1829

MINDENNAPOK GYAKORLATA

A funkcionális dyspepsia kezelése 1833

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 1835

KÖNYVISMERTETÉSEK 1846

HÍREK 1846



A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

- Gyors és hatékony a BPH tüneteinek kezelésében*
- Naponta 1x
- Kedvező terápiás költség

Cardura[®]XL
doxazosin

Akadály nélkül... ...a BPH kezelésében

*M. Andersson et al., European Urology 38:6-2000, 400-409. További információkért kerjük, hívassa el a teljes alábbi.
OSG1 15940.41/2001

Hatóanyag: 1 mg doxozosinum retard filmtablettaiként. **Javallatok:** benignus prosztata hiperplazia, **Ellenjavallatok:** tényleg European Urology 38:6-2000, 400-409. További információkért kerjük, hívassa el a teljes alábbi. OSG1 15940.41/2001

Európai Urológia 38:6-2000, 400-409. További információkért kerjük, hívassa el a teljes alábbi. OSG1 15940.41/2001

Hatóanyag: 1 mg doxozosinum retard filmtablettaiként. **Javallatok:** benignus prosztata hiperplazia, **Ellenjavallatok:** tényleg European Urology 38:6-2000, 400-409. További információkért kerjük, hívassa el a teljes alábbi. OSG1 15940.41/2001

Hatóanyag: 1 mg doxozosinum retard filmtablettaiként. **Javallatok:** benignus prosztata hiperplazia, **Ellenjavallatok:** tényleg European Urology 38:6-2000, 400-409. További információkért kerjük, hívassa el a teljes alábbi. OSG1 15940.41/2001

Hatóanyag: 1 mg doxozosinum retard filmtablettaiként. **Javallatok:** benignus prosztata hiperplazia, **Ellenjavallatok:** tényleg European Urology 38:6-2000, 400-409. További információkért kerjük, hívassa el a teljes alábbi. OSG1 15940.41/2001

...a BPH kezelésében



ORVOSI HETILAP

144. évfolyam 37. szám – 2003. szeptember 14.



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította • Established by
MARKUSOVSZKY LAJOS (1857)

Főszerkesztő • Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes • Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

Szerkesztőbizottság • Editorial Board

Boda Domokos dr., Brooser Gábor dr., Dobozy Attila dr., Eckhardt Sándor dr., Falus András dr.,
Forgács Iván dr., Gömör Béla dr., Hankiss János dr., Jakab Ferenc dr., Károlyi György dr., Kiss János dr.,
Kopper László dr., Lampé László dr., Nász István dr., Oláh Éva dr., Ozsváth Károly dr., Paál Tamás dr.,
Papp Zoltán dr., Rák Kálmán dr., Ribári Ottó dr., Romics László dr., Schaff Zsuzsa dr., 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 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 37. szám – 2003. szeptember 14.

A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

September 14., 2003. Volume 144. No. 37.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSKY LAJOS' FOUNDATION

A macrophagaktivációs szindróma
Szamos Szilvia dr., Szűcs Gabriella dr.,
Zeher Margit dr., Szegedi Gyula dr. 1803

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

**A benignus prostatahyperplasia
gyógyszeres kezelése**
Romics Imre dr. 1809

KLINIKAI TANULMÁNYOK

**Molekuláris genetikai vizsgálatok anaplázias
nagysejtes lymphomában**
Szomor Árpád dr., Roda Daniel, Zenou Prune (RC),
Al Saati Talal dr., Csanaky György dr.,
Pajor László dr., Kelényi Gábor dr., Delsol Georges dr.,
Losonczy Hajna dr. 1815

EPIDEMIOLOGIAI TANULMÁNYOK

**A gyulladós bélbetegségek epidemiológiája
Veszprém megyében – 25 éves felmérés eredményei
(1977–2001)**
Lakatos László dr., Mester Gábor dr.,
Erdélyi Zsuzsanna dr., Balogh Mihály dr.,
Szípcős István dr., Kamarás György dr.,
Lakatos Péter László dr. 1819

KAZUISZTIKA

**Myeloma multiplex szokásos terápiával
nem befolyásolható lábszárfekély hátterében**
Bagó Andrea dr., Schweitzer Katalin,
Kis Miklós dr., Fűrész József dr., Vajda Adrienne dr.,
Baló-Banga J. Máttyás dr. 1829

MINDENNAPOK GYAKORLATA

A funkcionális dyspepsia kezelése
Lonovics János dr. 1833

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 1835

KÖNYVISMERTETÉSEK 1846

HÍREK 1846

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 1848

Reactive macrophage activation syndrome
Szamos, Sz., Szűcs, G., Zeher, M., Szegedi, Gy. 1803

REVIEW ARTICLES

**Conservative treatment of benign prostatic
hyperplasia**
Romics, I. 1809

CLINICAL STUDIES

**Molecular genetic methods
in anaplastic large cell lymphoma**
Szomor, Á., Roda, D., Zenou, P. (RC), Al Saati, T.,
Csanaky, Gy., Pajor, L., Kelényi, G., Delsol, G.,
Losonczy, H. 1815

EPIDEMIOLOGICAL STUDIES

**Epidemiology of inflammatory bowel disease
in a county of Western Hungary between
1977–2001**
Lakatos, L., Mester, G., Erdélyi, Zs., Balogh, M.,
Szípcős, I., Kamarás, Gy., Lakatos, P. L. 1819

CASE REPORTS

**Therapy resistant leg ulcer caused
multiple myeloma**
Bagó, A., Schweitzer, K., Kis, M., Fűrész, J.,
Vajda, A., Baló-Banga, J. M. 1829

EVERYDAY PRACTICE

Treatment of functional dyspepsia
Lonovics, J. 1833

FROM THE LITERATURE 1835

BOOK REVIEWS 1846

NEWS 1846

A macrophagaktivációs szindróma

Szamosi Szilvia dr., Szűcs Gabriella dr., Zeher Margit dr. és Szegedi Gyula dr.

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum Általános Orvostudományi Kar, III. Belgyógyászati Klinika, Klinikai Immunológia Tanszék (tanszékvezető: Zeher Margit dr.)

A macrophagaktivációs szindróma vagy haemophagocytoticus lymphohistiocytosis az immunreguláció zavarával járó életet veszélyeztető megbetegedés, melynek lényege a mononuclearis phagocytosis rendszer fokozott aktivációja. A phagocytosis mutató histiocyták a csontvelőt, a reticuloendothelialis rendszert és a központi idegrendszert infiltrálják. A kórképnek ismert primer, familiáris formája, szekunder formában pedig elsősorban infekciókhoz, malignus hematológiai kórképekhez, autoimmun megbetegedésekhez társul. A patogenezis lényege egy kontrollálatlan T-sejt-aktiváció, mely extenzív citokinszekrécióhoz vezet. A kórképre jellemző klinikai tünetek és laboratóriumi eltérések, a magas láz, hepatosplenomegalia, pancytopenia, májfunkciós eltérések, coagulopathia, valamint a csontvelői haemophagocytosis a hypercytokinaemia és a histiocytainfiltráció következménye. A terápiában immunszuppresszív, immunmoduláns szereknek, valamint cytotoxicus kemoterápia alkalmazásának van kiemelkedő jelentősége. Amennyiben ezekkel nem sikerül komplett remissziót elérni, úgy csontvelő-transzplantációra is szükség lehet.

Kulcsszavak: macrophagaktiváció, haemophagocytosis, immunreguláció, hypercytokinaemia, csontvelő-transzplantáció

Reactive macrophage activation syndrome. Reactive macrophage activation syndrome or haemophagocytotic lymphohistiocytosis is a life-threatening immunoregulatory disorder characterized by the activation of the mononuclear phagocytic system with prominent haemophagocytosis particularly involving the bone marrow, reticuloendothelial system and central nervous system. It frequently occurs in children as a familial autosomal recessive disorder and it has been reportedly associated with infections, underlying hematopoietic malignancies or autoimmune disorders. It has been suggested that central to the pathogenesis of this disorder is uncontrolled T-cell activation which results in the excessive secretion of cytokines. The clinical and laboratory findings are dramatic, at presentation with persistent fever, hepatosplenomegaly, profound depression of three blood cell lines, elevated serum liver enzyme values, coagulopathy and abundant haemophagocytosis can be visualized in bone marrow. Most of the described clinical findings could be explained by the oversecretion of proinflammatory cytokines and the presence of histiocytic infiltrates. In general, immunosuppressive therapy, cytotoxic chemotherapy with immunomodulatory agents will induce remissions in a substantial percentage of patients, whereas others require allogeneic bone marrow transplantation.

Key words: macrophage activation, haemophagocytosis, immunoregulation, hypercytokinemia, bone marrow transplantation

A klinikai immunológia tárgykörébe a jól ismert immunodeficienciák, poliszisztémás és szervspecifikus autoimmun kórképek mellett számos kevésbé ismert, a tankönyvekben nem vagy alig említett kórkép is beletartozik. Ilyen a meglehetősen alacsony incidenciájú,

ám annál érdekesebb és bonyolultabb etiopatogenezisű macrophagaktivációs szindróma. A haemophagocytoticus lymphohistiocytosis (HLH) vagy haemophagocytoticus szindróma (HPS) néven is ismert betegség lényege a T-lymphocyták és a macrophagok hiperaktivációja, amit nagy mennyiségű citokinfelszabadulása kísér. A klinikai tünetek, mint a láz, lymphadenomegalia, májelégtelenség, cytopenia és haemostasiszavarok a hypercytokinaemia következményei. A kórképnek primer, familiáris és szekunder, krónikus betegségekhez társuló formája ismert (1. táblázat).

Rövidítések: AAHS = autoimmun-asszociált haemophagocytoticus szindróma; AICD = aktiváció által indukált sejthalál (activation induced cell death); APA = antifoszfolipid antitest; ARDS = akut respiratoricus distressz szindróma; CMV = cytomegalovírus; CNS = központi idegrendszer (central nervous system); Cyc-A = ciklosporin-A; CSVT = csontvelő-transzplantáció; EBNA = Epstein-Barr-vírus nukleáris antigén elleni antitest; EBV = Epstein-Barr-vírus; EBV-PTCL = Epstein-Barr-vírus-asszociált perifériás T-sejtes lymphoma; Fc = immunglobulin C terminális fragmentum (fragment crystallisable); FHLH = familiáris haemophagocytoticus lymphohistiocytosis; G-CSF = granulocyták kolónia stimuláló faktor; HIV = humán immunodeficiencia vírus; HLH = haemophagocytoticus lymphohistiocytosis; HPSZ = haemophagocytoticus szindróma (haemophagocytic syndrome); HTLV-1 = humán T-sejtes leukaemia vírus 1-es típus; ICAM = intercelluláris adhéziós molekula; IFN- γ = interferon-gamma; IL = interleukin; IVIG = intravénás immunglobulin; JIA = juvenilis idiopathiás arthritis; JRA = juvenilis rheumatoid arthritis; LFA = leukocyták funkcionális antigén; LMP = latent membrán protein; MTX = metotrexate; NF- κ B = nukleáris faktor-kappa β ; NK-sejt = natural killersejt; PRF = perforin; TNF- α = tumor necrosis faktor-alfa; VAHS = vírusasszociált haemophagocytoticus szindróma (virus associated haemophagocytic syndrome);

1. táblázat: A macrophagaktivációs szindróma felosztása, klinikai formái

Primer

Familiáris haemophagocytoticus lymphohistiocytosis

Szekunder

Infekciók
Lymphoproliferatív betegségek
Szolid tumorok
Krónikus reumás betegségek
Szisztémás autoimmun betegségek
Genetikai rendellenességek (pl. Chédiak-Higashi-szindróma)

Primer forma

A *familiáris haemophagocytoticus lymphohistiocytosis* (FHLH) autoszomális recesszív módon öröklődő megbetegedés, újszülött- és gyermekkorban manifesztálódik, a becslést 0,12 eset 100 000 gyermekre egy évben. Ennél magasabb incidenciát figyelhetők meg olyan etnikai csoportoknál, ahol a kulturális szokások megengedik a vérrokonok közötti házasságot. A betegség kialakulásában vélhetően szerepet játszó gének a 9-es és 10-es kromoszóma hosszú karján helyezkednek el. *Stepp és mtsai*-nak kutatásai alapján a 10-es kromoszóma 10q21-es locusán található perforin-1 (PRF1) gén nonsense és missense mutációja felelős, és gyakran megfigyelhető FHLH-os betegekben. Ez a gén kódolja azt a perforin fehérjét, mely a lymphocytáknak fontos mediátora. Bár a betegek 70%-ánál a bevezető tünetek az élet első évében jelentkeznek, maga a betegség gyakran csak 8 éves kor táján expresszálódik. A diagnózis legtöbbször nehéz, és csak a második gyermek születésekor állítják fel. A tünetek széles spektrumot ölelnek fel; intermittáló láz, kifejezett hepatosplenomegalia, csontvelő-szuppresszió, de akár progresszív cerebromeningeális tünetek is jelentkezhetnek. Hypertrigliceridaemia és koagulációs abnormalitások is gyakran jelen vannak. Az FHLH-ra hisztopatológiailag jellemző egy nem malignus, kevert lymphohistiocytás proliferáció. Legtöbb betegnél csökkent, vagy hiányzó NK- (natural killer) sejtaktivitás és T-sejtes cytotoxicitás figyelhető meg. Kezelés nélkül a betegség gyakran igen gyorsan fatális kimenetelű, az átlagos túlélés körülbelül 2 hónap. Az egyetlen hatékony megoldás a haemopoetikus őssejt-transzplantáció (3).

Szekunder forma

Vírusinfekciókhoz szintén gyakran társulhat a macrophag-aktivációs szindróma. Ezt a formát először *Risdall és mtsai* írták le 1979-ben (22). Legtöbbször a herpesvírusok (Epstein-Barr-vírus, cytomegalovírus, varicella zoster vírus) szerepelnek kiváltó tényezőként, de néhány irodalmi eset adenovírus, parvovírus, Coxsackievírus, HIV, illetve influenza-A oki szerepét igazolta; valamint az általuk előidézett immundeficiencia is hajlamosít vírusasszociált haemophagocytoticus szindrómára (VAHS) kialakulására (3, 6, 19, 24). Japán szerzők akut promyelocytás leukémiában szenvedő betegnél történt allogén csontvelő-transzplantációt követően számolnak be fulmináns CMV-asszociált haemophagocytoticus szindrómáról. Baktériális infekció kb. 7%-ban, gomba vagy parazita 1–2%-ban van jelen, így pl. *Mycoplasma pneumoniae*-, *tuberculosis*-, *Salmonella*-infekció, *Pneumocystis carinii* vagy visceralis leishmaniasis ritka komplikációjaként is jelentkezhet HPS (19). Lymphoproliferatív betegségekhez szintén gyakran társul HPS, melyek hátterében is az EBV-infekció állhat.

Az EBV-HLH patogenezise nem teljesen tisztázott. A betegség fő jellemzője az EBV-fertőzött T-sejtek proliferációja, míg érdekes módon a B-sejteket csak ritkán fertőzi meg. Így tehát az a korábban legtöbbször látott magyarázat, miszerint az EBV-fertőzött B-sejtek triggerelnék a cytotoxicus T-sejtek poliklonális proliferációját, vitatható. Az EBV a T-lymphocytákat direkt támadja meg, és az ezek által szekretált citokinek kontrollálatlan termelődése felelős a betegség számos klinikai tünetének kiváltásáért (8). Az EBV-mediált citokin kiáramlás molekuláris mechanizmusa vizsgálatok tárgya. A HTLV-1 tax fehérje analógiájára számos, a vírus által kódolt transzaktivátor fehérje, mint az EBNA1-6, LMP-1 és BZLF-1 felelős a citokin gének fokozott aktivációjáért. Az LMP-1 közvetíti az NF- κ B aktivációját, mely számos proinflammatoricus citokin, kemokin és adhéziós molekula génjének kiemelkedő jelentőségű transzkripciósfaktora (11).

Az EBV-fertőzéshez társult HLH szokatlan kihívás a gyermekhematológusok számára is. Ez a reaktív megbetegedés differenciáldiagnosztikai nehézséget jelenthet a mononucleosistól, septikaemiától, malignus hematológiai megbetegedésektől és szisztémás autoimmun körképektől történő elkülönítésben (8).

Risdall és mtsai a vírusasszociált haemophagocytoticus szindróma elnevezés alatt eredetileg egy jóindulatú histiocytá-proliferációt értettek. A histiocyták szöveti macrophagok, melyek igen hatékony antigénprezentáló sejtek, nyúlványos citoplazmájuk nagy mennyiségben tartalmaz a II-es osztályba tartozó MHC antigéneket. A VAHS fő klinikai jellegzetességei a láz, hepatosplenomegalia, májfunkciós eltérések, pancytopenia és az erythrophagocytosis mutató histiocyták jóindulatú proliferációja a lymphoreticularis szervekben. HPS társulása azonban gyakran megfigyelhető *Epstein-Barr-vírus-asszociált perifériás T-sejtes lymphomával* (EBV-PTCL), valamint pre-T-sejtes és T-sejtes akut lymphoblastos leukaemiával is. Az EBV-PTCL klinikai megjelenésére jellemző általában a bőr vagy mucosa érintettsége, illetve speciális hisztomorfológiai kép jelenléte, mint pl. az angioinvaszív típus vagy a malignus histiocytosis-szerű típus. Mindezek azt sugallják, hogy a betegség patogenezisében a lymphomasejtek aktív citokinszekréciója és specifikus adhéziós molekulák expressziója fontos szerepet játszik (22). Bár az EBV és a T-sejtes lymphomagenézis közötti ok-okozati kapcsolat nehezen megfogható, mégis számos indirekt bizonyíték létezik arra nézve, hogy az EBV közreműködik az EBV-PTCL tumorbiológiájában. PTCL-hez társult haemophagocytoticus szindrómás betegek 80%-ában kimutatható szerológiai módszerrel az aktív EBV infekció, másik megfontolandó tény, hogy HPS kialakulása gyakori angiocentrikus T-sejtes lymphomában, mely az esetek nagy részében EBV-infekcióhoz társul. Az EBV-asszociált haemophagocytoticus szindróma hasonlóan a FHLH-hoz gyakran kemoterápiarezisztens, allogén csontvelő-transzplantáció az ajánlott kezelési mód, annak ellenére, hogy ez utóbbi morbiditása magas (8).

Bár a HPS társulását általában T-sejtes lymphomákkal írták le, néhány riport beszámol perifériás B-sejtes lymphomához asszociált HPS-ról. Japán szerzők

beteganyagában a hisztológiai típus minden esetben diffúz nagy B-sejtes lymphoma volt, azonban infek-tív ágens egyik betegnél sem volt kimutatható. A HPS patogenezisében ebben az esetben feltételezhetően a reaktív CD8+ T-sejtek proliferációja követ-keztében kialakult hypercytokinaemia szerepel (12).

A HLH *szolid tumorokhoz* való társulása igen ritka, hepatocellularis carcinómában paraneoplasiaszindrómaként jelentkezhet (16).

Gyermekkorban a *krónikus reumás betegségek*, elsősorban a szisztémás juvenilis idiopathiás arthritis (JIA) súlyos, az életet veszélyeztető komplikációja-ként tartják számon a macrophagaktivációs szindró-mát (17). Számos triggermechanizmus játszhat sze-repet a kórkép kialakulásában. Vírusinfekciók, illet-ve különböző gyógyszeres terápiák bevezetése, így az aspirin, NSAID-ok, sulfasalazin, methotrexate vagy aranyinjekciók (15, 19). Olasz szerzők eseta-nulmányában hat éves JIA-ben szenvedő gyerekekről számolnak be, akinél rövidebb a methotrexate-(MTX-) kezelés bevezetését követően jelentkezett MAS. A klinikai tünetek az MTX-terápiára bekövet-kező hyperszenzitivitási vagy idioszinkráziás reakció-ként értékelhetők. A macrophagaktivációs szindró-ma szisztémás juvenilis rheumatoid arthritisben (JRA) is jelentős morbiditású, ezért alapvető a korai felismerés (15). A MAS és JRA akut exacerbatiója számos jellegzetes tünet alapján elkülöníthető (1. áb-ra). A szisztémás JRA exacerbatiója során a betegek-nél szeptikus lázmenet figyelhető meg, múltó bőrki-ütések, generalizált lymphadenopathia, hepatosple-nomegalia, polyserositis és arthritis van jelen. A gyulladás jelenlétét igazolja a leukocytosis, throm-bocytosis és gyorsult We-érték. Ezzel ellentétben MAS-ban perzisztáló magas láz, emelkedett máj-funkciós enzimek, hypofibrinogenaemia a We-érték csökkenésével, relatív leukopenia, thrombocytopenia, PI megnyúlása, vérzékenység, esetleg neuroló-giai tünetek jellemzőek. A diagnózist a csontvelőben és a nyirokcsomóban látott haemophagocytoticus histiocyták erősítik meg (4). A kezelésben nagy dó-zisú kortikoszteroidterápia, vagy ennek hatástalan-sága esetén cyclosporin-A-terápia helyénvaló, de

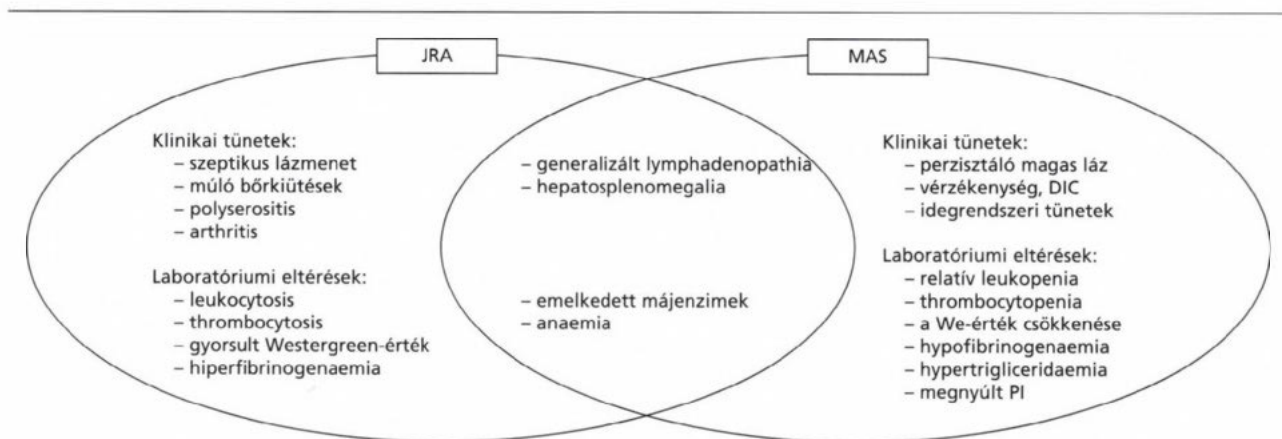
mindenképpen elengedhetetlen a gyors, azonnali te-rápiás beavatkozás (4, 15).

Az *autoimmun-asszociált haemophagocytoticus szind-róma* (AAHS) esetében szisztémás autoimmun be-tegségekhez társul a macrophagaktiváció, így szisz-témás lupus erythematosushoz (SLE), kevert kötőszöveti betegséghez (MCTD), progresszív szisz-témás sclerosishoz (PSS), dermatomyositishez, vala-mint primer antifoszfolipid szindrómához (APS) tár-sultan közöltek irodalmi eseteket (7).

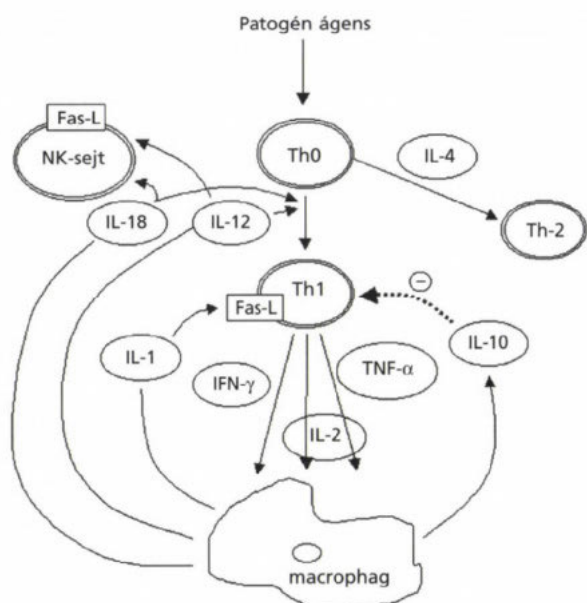
Patogenezis

A HLH patogenezisében különböző patogén ágen-sek, általában vírusinfekció hatására bekövetkező *T-sejt-aktiváció* játszanak szerepet, mely egy citokin-kaskádöt elindítva további T-sejt-, monocyta- és macrophagaktivációhoz vezet (2. ábra). Különösen az interferon-gamma (IFN- γ) és a tumornekrózis faktor-alfa (TNF- α) szerepe meghatározó, de számos más, proinflammatoricus citokin is részt vesz a fo-lyamatban, így az interleukin-18 (IL-18), IL-1, IL-2, IL-12, és az IL-4 is. Ugyanakkor a hiperreaktív im-munológiai válasz ellensúlyozására az antagonistá hatású IL-10 szerepét, valamint az NK-sejtek csök-kent aktivitását feltételezik (14, 20).

Az *IL-18-szekréció* fontos marker a haemopha-gocytoticus lymphohistiocytosis aktivitásának meg-ítélésében. Az IL-18-at az aktivált macrophagok ter-melik, mely stimulálja a T-sejtek és az NK-sejtek IFN- γ -termelését, valamint a T-sejtek TNF- α -termelését. Japán szerzők 11 HLH-ban szenvedő betegnél mér-ték a szérumban az IFN- γ , IL-12-, IL-18- és sFasL-szinteket. Eredményeik alapján az IL-18-szint a be-tegség aktív fázisában szignifikánsan megemelkedett az egészséges kontroll csoporthoz képest. Az IL-18 mRNS-expressziója a betegek lépében volt kimutat-ható, mely alátámasztja a szöveti macrophagok sze-repét e citokin fokozott szekréciójában. Míg az IFN- γ , IL-12- és a sFasL-koncentrációk rapidan csökkentek



1. ábra: A macrophagaktivációs szindróma (MAS) és juvenilis rheumatoid arthritis (JRA) akut exacerbatiójának differenciáldiagnóza
DIC = disszeminált intravasculáris koaguláció; PI = protombinidő



2. ábra: A citokinkaszád szerepe a macrophagaktivációs szindróma patogenezisében

A patogén ágensek által stimulált Th0-sejtek proinflammatorikus citokinek (IL-12, IL-18) jelenlétében Th1-sejttekké differenciálódnak. A Th1-sejtek aktivációjának eredményeként ezen sejtek nagy mennyiségű IFN- γ -t, IL-2-t és TNF- α -t termelnek, melyek központi szerepet töltenek be a macrophagok stimulációjában. Az aktivált macrophagok által termelt IL-12, IL-18 és IL-1 láncreakciót elindítva a Th1-választ serkentik

a klinikai tünetek javulásával, az IL-18 szintje csak fokozatosan csökkent, illetve 3 beteg esetében a klinikai javulást követően is magas maradt. Mindezek alapján az IL-18 emelkedett szintje nemcsak a betegség diagnózisát segíti elő, hanem lehetséges markere a szubklinikus macrophagaktivációnak, illetve lapangó betegség esetén segítséget jelent a további terápia szükségességének megítélésében (20). Egy másik tanulmányban – szintén a lép HPS-ban betöltött központi szerepét hangsúlyozva – a lépbeli mononuclearis sejtek aktivációját és a felszínükön expresszálódó adhéziós molekulákat vizsgálták. HPS+ betegeknél a monocyták és macrophagok felszínén az MHC I. és II. molekulák fokozott expresszióját figyelték meg, valamint az adhéziós receptorok (LFA-1, LFA-3 és ICAM-1) magas szintjét detektálták. Az adhéziós molekulák fokozott expressziója nem csupán a sejtaktivációt jelzi, hanem a haemophagocytosis folyamatát is elősegíti. Az LFA-3-at erősen expresszálják a HPS+ macrophagok, melyek nemcsak a CD2-n keresztüli lymphocytadhéziót közvetítik, hanem aktivációs jelként is szolgálnak a lymphocytákban. Ezzel ellentétben a CD35 és Fc γ -receptorok szintje nem emelkedett HPS+ betegeknél, ami arra enged következtetni, hogy sem a komplementrendszer, sem autoantitestek nem játszanak fontos szerepet a haemophagocytosis folyamatában (9).

Az immunrendszer nem megfelelő regulációja, a Th1-sejtek fokozott aktivációja mellett a megváltozott immunválasz a másik lehetséges mechanizmus, mely reaktív macrophagaktivációs szindrómához vezet. A Fas-receptor/Fas-ligand (FasL) rendszernek kulcsszerepe van a szervezeti immunválasz szabályozásában

azáltal, hogy az aktivációindukált sejthalál (AICD) előidézéséért felelős, illetve megátolja a sejtmediált cytotoxicitás túltengését (2). A Fas (APO-1 vagy CD95) a TNF-receptor-család tagja, mely az interleukin 1- konvertáló, kaszpáz enzim kaszkád aktiválásán keresztül apoptotikus jelet közvetít. A Fas-t számos szövet expresszálja, így a thymus, máj, szív és a vese. Ezen sejteknek IFN- γ -val vagy TNF- α -val történő kezelése fokozza a Fas expresszióját és fogékonyá teszi ezen sejteket az anti-Fas antitest által indukált apoptosissra. A FasL egy II. típusú membránprotein, melyet a cytotoxicus aktivitású sejtek expresszálnak (aktivált T-sejtek, NK-sejtek). A membrán-asszociált FasL-ból egy metalloproteinázszerű enzim hasítással hozza létre a szolúbilis FasL-t. A sFasL sFas antigénhez kötődve apoptotikus szignált közvetít a Fas-t expresszáló sejteken (5). Számos tanulmányban szoros összefüggést találtak HLH-ban a betegség aktivitása és az sFasL szérumkoncentrációja között (20). Állatkísérletekben azonban kimutatták, hogy az sFasL injekciója önmagában nem jelentette az egerek pusztulását, míg *Propionibacterium* együtt bejuttatva igen. Ennek magyarázata, hogy a baktérium hatására termelődő citokinek (IFN- γ , IL-1, TNF- α) tették szenzitívve az állatokat a sFasL iránt. Így az IFN- γ és az sFasL együttesen felelősek a betegségben kialakuló májkárosodásért (5).

Az autoimmun-asszociált haemophagocytoticus szindróma (AAHS) patogenezisében autoantitest, immunkomplex vagy citokin által mediált mechanizmusok szerepét feltételezik.

Az első esetben az autoantitestek a vérsejtekkel reagálnak, majd a csontvelői stimulált histiocyták az Fc γ receptorokon keresztül phagocytálják azokat. Ezt a feltételezést alátámasztja egy dermatomyositises beteg esetében kialakult haemophagocytoticus szindrómában észlelt emelkedett thrombocytaellenes IgG jelenléte japán szerzők esettanulmányában (23). Egy másik, primer antifoszfolipid szindrómás beteg esetében is autoantitestek szerepét feltételezik a HPS patogenezisében. A haemopoeticus sejtek membránjában lévő foszfolipidek ellen irányuló antifoszfolipid antitest (APA) Fc-részen keresztül kötődnek azok a phagocytasejtek Fc γ -receptorához (7,13).

A második esetben a lehetséges magyarázat, hogy az immunkomplexek által szenzitizált vérsejteket a histiocyták komplement-komplementreceptor interakció útján phagocytálják.

A citokinmediált folyamatban a gyulladási citokinek kontrollálatlan termelődése aktiválja a histiocytákat, bár az AAHS-ban szenvedő betegeknél legtöbb esetben nem találtak emelkedett szérumbeli citokinkoncentrációt (23).

Klinikum és diagnózis

A haemophagocytoticus szindróma egy klinikopatológiai entitás, mely a haemopoeticus sejtek phagocytosisát mutató monocyták és macrophagok szisztémás proliferációjával jellemezhető. A klini-

kai megjelenés dramatikus, általában a különböző etiológia ellenére a tünetek közösek. Jellemző *szisztémás tünetek* a láz, lymphadenopathia, hepatosplenomegalia, icterus, vérzékenység, disszeminált intravasculáris koaguláció (9). DIC nem minden betegnél jelentkezik. Az inflammatorikus citokineknek prokoaguláns aktivitása van, ezért megfigyelték, hogy akiknél az IFN- γ -szint nem emelkedett, nem alakult ki DIC (14). Központi idegrendszeri érintettség esetén fejfájás, irritabilitás, görcsök jelentkeznek, akár coma is előfordulhat. Ezen tünetek kialakulása multifaktoriális, a citokinek központi idegrendszerre kifejtett hatása, a lymphocyták, macrophagok meningealis infiltrációja, haemodilutio vesz részt a folyamatban (19).

A klinikai tünetekhez társuló *laboratóriumi eltérések* a májenzim-emelkedés, hyperbilirubinaemia, hyperferritinaemia, hypertrigliceridaemia, pancytopenia, megnyúlt PI és APTI, hypofibrinogenaemia, alacsony K-vitamin-dependens alvadási faktor szint, szisztémás hypercytokinaemia. A hypofibrinogenaemia szolgál magyarázatul a gyulladáshoz kapcsolódó kórképekre egyáltalán nem jellemző szokatlanul alacsony Westergren-értékre (4, 14). A masszívan emelkedett szérumferritinszint lényeges eleme a betegség aktivitásának (2). Központi idegrendszeri érintettség esetén a liquorban pleocytosis, emelkedett fehérjesszint figyelhető meg (18).

A kórkép patognomikus jellemzője a csontvelő-aspirátumban látható; számos jól differenciált macrophag, melyek aktívan phagocytálják a haemopoeticus elemeket (4).

A sinusoidalis histiocyták intenzív erythrophagocytosisa gyakran a lépben is megfigyelhető, illetve a májban, nyirokcsomókban és a központi idegrendszerben látott haemophagocytoticus sejtek szintén megerősítik a diagnózist. A legtöbb klinikai tünet a histiocytainfiltráció jelenlétével magyarázható, illetve a fentebb részletezett citokinkaskádnak van kiemelkedő szerepe (14). A haemophagocytoticus lymphohistiocytosis diagnosztikus kritériumait a Histiocytá Társaság HLH albizottsága fektette le (2. táblázat) (18).

2. táblázat: A haemophagocytoticus lymphohistiocytosis Histiocytá Társaság által lefektetett diagnosztikus kritériumai

Láz: legalább 7 napon keresztül fennálló láz, mely $> 38,5^{\circ}\text{C}$
 Splenomegalia: a lép legalább 3 cm-rel meghaladja a bordáit

Az alábbi hematológiai eltérések közül kettő jelenléte:
 - anaemia, a haemoglobinnak $< 90\text{ g/l}$
 - thrombocytopenia, a thrombocytaszám $< 100 \times 10^9/\text{l}$
 - neutropenia, a neutrophil szám $1 \times 10^9/\text{l}$

Hypertrigliceridaemia: $> 2\text{ mmol/l}$ és/vagy hypofibrinogenaemia: fibrinogénszint $< 1,5\text{ g/l}$ Haemophagocytosis a csontvelőben, lépben vagy a nyirokcsomóban a malignitás hiányával

A HLH diagnosztikához mindegyik fent említett kritérium együttes jelenléte szükséges
 Familiáris HLH: a felsorolt kritériumok mindegyike és pozitív családi anamnézis megléte

Az optimális terápia nehezen megfogható, az etiológiától is nagymértékben függ. Fontos a folyadék-, elektrolitháztartás egyensúlyának helyreállítása, a koagulációs eltérések korrekciója. Bizonyított fertőzéses eredet esetén specifikus antiinfektív terápia, acyclovir alkalmazása szükséges. Általában cytotoxicus kemoterápiával, illetve immunmoduláns szerekkel együtt remisszió érhető el, de ez nem teljes, vagy rövid ideig tart. A végső megoldást az allogén csontvelő-transzplantáció jelenti.

EBV-indukált haemophagocytoticus szindrómában angol szerzők 6 hónapon át alkalmazott -interferon, 2 hétig alkalmazott iv. acyclovir és intravénás immunglobulin (IVIG) mellett drámai javulásról számolnak be (1). Japán centrumban két VAHS-ban szenvedő beteget cyclosporin-A-val (250 mg/nap per os) és G-CSF-al (100 g/nap) kezelték, mely gyors gyógyulást eredményezett mindkét esetben (21).

A HLH munkacsoport EBV-asszociált HPS-ban kombinált terápiát ajánl: cytotoxicus indukciós terápia (epipodophylotoxin, intrathecalis MTX, kortikoszteroid) és újabb immunmoduláns szerek kombinációját a remisszió eléréséhez, addig, amíg csontvelődonor adódik. Nemzetközi centrumokban 17 EBV-asszociált HLH-ban szenvedő újszülöttnél alkalmazták ezt a kombinált kemoterápiát. Az indukciós kemoterápiát az ún. HLH-94 protokoll szerint adták a betegeknek 8 héten át; per os vagy intravénás dexamethason 10 mg/m^2 napi kezdő dózisban és intravénás etopozid kombinációját 150 mg/m^2 pro dózis mennyiségben 2 héten át heti két alkalommal, majd hetente. A dexamethason jobban átjut a vér-agy gáton, mint a prednisolon, így központi idegrendszeri (CNS) érintettség esetén nagyobb védelmet nyújt. Intrathecalis methotrexate-kezelésre csak CNS érintettség esetén került sor. Bár a cyclosporin-A (Cyc-A) adása nem terjedt el széles körben az EBV-HLH kezelésében, 3 neutropeniás betegnél a magas citokinrelease miatt alkalmazták 6 mg/kg napi dózisban. Így a cyclosporin-A is a kombinációs terápiának lényeges eleme lehet, a T-helper-sejtek citokintermelését gátolja. A koagulopathiás betegknél 7 esetben plazmaferézisre is sor került. Ennek jelentőségét nehéz kontrollok nélkül felbecsülni, de fontos szerepe volt a betegek állapotának stabilizálásában. Négy beteg intravénás immunglobulin terápiában részesült, melynek értékét szintén nehéz megmondani, de nem első vonalbeli szerként ajánlott. Öt betegnél sikerült komplett remissziót elérni, míg további 10 betegnél kiegészítő, fenntartó terápiára volt szükség. Két esetben ineffektív volt az immunokemoterápia, így sürgős allogén csontvelő-transzplantáció történt. A leggyakoribb komoly, de reverzibilis mellékhatás a myelosuppresszió volt. A legtöbb dilemmát az jelenti, hogy azonnal agresszív kemoterápiát alkalmazunk, vagy kontrolláljuk a betegséget addig, amíg csontvelő-transzplantáció nem válik szükségessé. A fenti eredmények alapján az EBV-HLH jobban reagál az immunokemoterápiás kezelésre, mint a familiáris

forma, így a csontvelő-transzplantációt a refrakter esetekre kell tartogatni (8). Amerikai szerzők ezzel ellentétes véleményt vallanak, tapasztalataik alapján a kemoterápiás kezeléssel csak átmeneti remissziót lehet elérni, a haemophagocytosis lymphohistiocytosis egyetlen hatékony és reprodukálható kezelési módja az allogén csontvelő-transzplantáció (CSVT). Egy amerikai centrumban 20 HLH-ban szenvedő betegnél történt CSVT. A túlélés az aktív HLH-os betegeknél szignifikánsan rosszabb volt, mint a klinikailag remisszióban lévőknél. Tizenegy halálesetből háromnál a HLH relapsusa következett be, 8 esetben egyéb, infekciók, ARDS, májbiopsziát követő vérzés, GVDH, illetve aspirációs pneumonia volt a halál oka. A natural killer funkció teljesen hiányzott vagy jelentősen csökkent volt kezdetben, míg CSVT után visszatért. Így az NK-sejt-funkció jó indikátora a betegség aktivitásának, jól korrelál a donor-sejt megapadásával és az immunrendszer poszttranszplantációs felépülésével. Vitatott kérdés, hogy HLA identikus testvér-donor-e a legideálisabb a betegek számára, hiszen előfordulhat, hogy a testvér aszimptomatikus HLH-os. A valóságban általában ez csak mintegy kb. 20%-ban áll rendelkezésre, így többször nem rokon donorokat használnak (18).

Autoimmun-asszociált HPS-ban immunszuppresszív terápia, első vonalbeli szerként kortikoszteroid bevezetése ajánlott. Japán centrumban kezelt dermatomyositiszes beteg methylprednisolon pulzus terápia mellett nem mutatott javulást, majd iv. cyclophosphamid adására remisszió következett be (23).

Szisztémás juvenilis rheumatoid arthritisben fontos a lehetséges kiváltó okok azonnali eliminálása, tehát az NSAID-, MTX-terápia beszüntetése. Több közlemény is beszámol a cyclosporin-A hatékonyságáról. Francia szerzők első vonalbeli szerként iv. szteroid terápia mellett iv. Cyc-A-t alkalmaztak a betegeknél, illetve a szteroidra nem reagáló esetekben is cyclosporin salvage terápia került bevezetésre, mellyel teljes remissziót sikerült elérni (19).

IRODALOM: 1. Bethune, C. A., Gompels, M. M., Taylor, C. és mtsai: Treatment of EBV driven lymphoproliferation with erythrophagocytosis: 12 year follow up. *J. Clin. Pathol.*, 2001, 54, 328-331. – 2. Emmenegger, U., Zehnder, R., Frey, U. és mtsai: Elevation of fas and soluble fas ligand in reactive macrophage activation syndrome. *Am. J. Hematol.*, 2000, 64, 116-119. – 3. Graham, G. E., Graham, L. M., Bridge, P.J. és mtsai: Further evidence for genetic heterogeneity in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHLH). *Pediatr. Res.*, 2000, 48, 227-232. – 4. Grom, A. A., Passo, M.: Macrophage activation syndrome in systemic juvenile rheu-

matoid arthritis. *J. Pediatr.*, 1996, 129, 630-632. – 5. Hasegawa, D., Kojima, S., Tatsumi, E. és mtsai: Elevation of serum fas ligand in patients with hemophagocytic syndrome and Diamond-Blackfan anaemia. *Blood*, 1998, 91, 2793-2799. – 6. Hayashi, K., Ohara, N., Teramoto, N. és mtsai: An animal model for human EBV-associated hemophagocytic syndrome. *Am. J. Pathol.*, 2001, 158, 1533-1542. – 7. Ikeda, K., Nawata, M., Ando, S. és mtsai: Antiphospholipid antibody-associated haemophagocytic syndrome. *Rheumatology*, 2000, 39, 564-565. – 8. Imasuku, S., Hibi, S., Ohara T. és mtsai: Effective control of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis with immunotherapy. *Blood*, 1999, 93, 1869-1874. – 9. Keréveur, A., McIlroy, D., Samri, A. és mtsai: Upregulation of adhesion and MHC molecules on splenic monocyte / macrophages in adult haemophagocytic syndrome. *Br. J. Haematol.*, 1999, 104, 871-877. – 10. Kuwata, K., Yamada, S., Tsuda, H. és mtsai: Hemophagocytic syndrome with hemophagocytes in the peripheral blood. *Rinsho Ketsueki*, 2001, 42, 414-419 (abstract). – 11. Lay, J.-D., Tsao, C.-J., Chen, J.-Y. és mtsai: Upregulation of tumor necrosis factor- gene by Epstein-Barr virus and activation of macrophages in Epstein-Barr virus-infected T cells in the pathogenesis of haemophagocytic syndrome. *J. Clin. Invest.*, 1997, 100, 1969-1979. – 12. Miyahara, M., Sano, M., Shibata, K. és mtsai: B-cell lymphoma-associated hemophagocytic syndrome: clinicopathological characteristics. *Ann. Hematol.*, 2000, 79, 378-388. – 13. Nawata, M., Suzuki, J., Ikeda, K. és mtsai: Haemophagocytic syndrome in a systemic lupus erythematosus patient with antiphospholipid antibodies. *Rheumatology*, 2001, 40, 828-829. – 14. Otsugi, Y., Hara, J., Tagawa S. és mtsai: Cytokine production regulating Th1 and Th2 cytokines in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*, 1997, 89, 4100-4103. – 15. Ravelli, A., Caria, M. C., Buratti, S és mtsai: Methotrexate as a possible trigger of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *J. Rheumatol.*, 2001, 28, 865-867. – 16. Sakai, T., Shiraki, K., Deguchi, M. és mtsai: Hepatocellular carcinoma associated with hemophagocytic syndrome. *Hepatogastroenterology*, 2001, 48, 1464-1466. – 17. Sawhney, S., Woo, P. és Murray K. J.: Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Arch. Dis. Child.*, 2001, 85, 421-426. – 18. Scott Baker, K., DeLaat, C. A., Steinbuch, M. és mtsai: Successful correction of hemophagocytic lymphohistiocytosis with related or unrelated bone marrow transplantation. *Blood*, 1997, 89, 3857-3863. – 19. Stéphan, J. L., Koné-Paut, I., Galambrou, C. és mtsai: Reactive haemophagocytic syndrome in children with inflammatory disorders. A retrospective study of 24 patients. *Rheumatology*, 2001, 40, 1285-1292. – 20. Takada, H., Shouichi, O., Mizuno, Y és mtsai: Oversecretion of IL-18 in haemophagocytic lymphohistiocytosis: a novel marker of disease activity. *Br. J. Haematol.*, 1999, 106, 182-189. – 21. Tsuda, H. és Shirono, K.: Successful treatment of virus-associated haemophagocytic syndrome in adults by cyclosporin A supported by granulocyte colony-stimulating factor. *Br. J. Haematol.*, 1996, 93, 572-5. – 22. Yao, M., Cheng, A.-L., Su, I.-H. és mtsai: Clinicopathological spectrum of haemophagocytic syndrome in Epstein-Barr virus-associated peripheral T-cell lymphoma. *Br. J. Haematol.*, 1994, 87, 535-543. – 23. Yasuda, S., Tsutsumi, A., Nakabayashi, T és mtsai: Haemophagocytic syndrome in a patient with dermatomyositis. *Br. J. Rheumatol.*, 1998, 37, 1357-1358. – 24. Watson, H. G., Goulden, N. J., Manson, L. M. és mtsai: Virus-associated haemophagocytic syndrome: further evidence for a T-cell mediated disorder. *Br. J. Haematol.*, 1994, 86, 213-215.

(Szamosi Szilvia dr., Debrecen, Móricz Zs. krt. 22. 4004)

Kérjük tekintse meg a *Medicina Könyvkiadó Honlapját!*

Információt kap a már forgalomban lévő könyvekről, megismerheti újdonságainkat és megtudhatja 2003-ban mi várható.

Látogassa folyamatosan a

www.medicina-kiado.hu

oldalunkat.

Benignus prostatahyperplasia gyógyszeres kezelése

Romics Imre dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Urológiai Klinika, Budapest
(igazgató: Romics Imre dr.)

A szerző összefoglalja a benignus prostatahyperplasiában jelenleg alkalmazott gyógyszereket. A növényi kivonatokkal szerzett tapasztalatok két évtizedes múlta tekintenek vissza. Alkalmazásuk a benignus prostatahyperplasia iniciális fázisában javasolt. Néhány placebokontrollos kettős vak vizsgálat hatásosságukat igazolta, ez azonban a nem természetes anyagokból készült gyógyszereket azonban nem érik el. Kétségtelen, hogy mellékhatásuk nincs, áruk is kedvezőbb. A hormonális hatású 5- α reductáz bénító finasterid által előidézett jelentős, bár csak több év-hónap alatt kialakuló prostatavolumen-redukció a vizeleti zavarok mechanikus komponensét befolyásolja kedvezően. Indikációja főleg a 40 g feletti prostatavolumen esetén áll fenn. Az α -receptor-gátlók a hólyagnyakon érvényesülő, rövid terápiás idejű relaxáns hatásokkal a prostatahyperplasia dinamikus komponensét befolyásolják, alkalmazásuk indokolt minden benignus prostatahyperplasia esetben, függetlenül a prostatavolumentől. Több-kevesebb hypotoniás mellékhatással számolni kell.

Kulcsszavak: benignus prostatahyperplasia, gyógyszeres kezelés

Conservative treatment of benign prostatic hyperplasia. Medical treatment for benign prostatic hyperplasia is reviewed by the author. Experiences with herbal extracts have been known for more than 2 decades. Treating benign prostatic hyperplasia with these extracts are recommended in initial phase. Effectiveness of these drugs are approved by some placebo controlled double blind studies. However effectiveness of these are not as good as medical drugs'. It is well known that they have no side effects and are cheaper than medicines. Prostate volume is decreased and mechanical component of dysuria is improved by treating for long time (months, years) with 5 alfa reductase finasterid which contain hormone. This drug is indicated when volume of the prostatae is over 40 g. Dynamical component of benign prostatic hyperplasia is treated with a receptor blockers which act on the bladder neck. These medicines effect earlier and are recommended for all benign prostatic hyperplasia patients independently of prostate volume. These might have some side effect like hypotension.

Key words: benign prostatic hyperplasia, medical treatment

A benignus prostatahyperplasia (BPH) szövettanilag már a 3. és 4. évtizedben kimutatható. Tapintható vagy képpalkotó eljárással ábrázolható megnagyobbodott prostata a férfiak 50. éve körül jelenik meg, és a kor előrehaladtával egyre gyakoribb. Panaszt a megnagyobbodott prostatáknak csak egy része okoz, mint ahogy normális nagyságú prostata mellett is jelentkezhetnek vizeleti panaszok.

„The second door to left” címet ajánlotta egy amerikai kollégám jó néhány évvel ezelőtt „A benignus prostatahyperplasia” című könyvemhez (17). Valójában még ma is az idősebb férfiak vizeleti panaszai

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Rövidítések: BPH = benignus prostatahyperplasia; BPO = benignus prostata obstrukció (benignus prostate obstruction); BPE = benignus prostata megnagyobbodás (benign prostate enlargement); DHT = dihidrotesztoszteron; IPSS = International Prostate Symptom Score; LUTS = alsó húgyúti tünetek (lower urinary tract symptoms); PSA = prostataspecifikus antigén

egyértelműen a prostatamegnagyobbodással asszociálódnak a nem urológus orvosok részére. Kétségtelen, hogy három évtizeddel ezelőtt minden vizeleti panaszt prostatahypertrophia névvel illettünk, és ez magában foglalta a nyílt prostataműtét indikációját is. Jelentős változást jelentett a transurethralis műtétek bevezetése, illetve rutinszerű alkalmazásuk elterjedése.

Egészen új fejezete a BPH okozta vizeleti panaszok kezelésének a gyógyszeres terápia. Ezek eleinte empirikus alapon különböző növényi anyagokból készült gyógyszerek voltak. Első patofiziológiai kutatásokon alapuló szintetikus gyógyszer a finasterid volt egy évtizeddel ezelőtt. További kiterjedt gyógyszerkutatások, a vizelet mechanizmusának részletesebb ismerete, urodinámiai, patofiziológiai, neurophysiológiai vizsgálatok tették lehetővé az 5- α -reductáz-bénítók és α -receptor blokkolók alkalmazását a vizeleti zavarok terápiájában.

A benignus prostatahyperplasia gyógyszeres kezelése 8–10 éve standard kezelési módszer.

Tünetek, diagnózis

A gyakori nappali és éjszakai vizelet, a gyengült vizeletsugár, a lassú vizeletelindulás, a vizelet sugárának megszakadása, vizelet utáni csepegés, a húgyhólyag teljes kiürítés érzésének hiánya jelentkezhettek a BPH tüneteiként is, de ezek sok más betegségre is utalhatnak. Klinikai benignus prostatahyperplasiáról akkor beszélhetünk, ha a prostata volumene a normális 20–25 grammnál nagyobb. Rendkívül fontos kiemelni és ez nem általánosan ismert, hogy a prostata volumene és a vizeletési panaszok nem mutatnak szoros összefüggést. Nagy prostatavolumen mellett is lehet a beteg panaszmentes, és normális nagyságú prostata mellett is lehetnek súlyos vizeletési panaszok, sőt totális vizeletretenció. Ha normális nagyságú prostata mellett találunk vizeletürítési zavart, akkor ezt BPO (benignus prostata obstrukció) elnevezéssel kell illetni. Amennyiben a beteg prostatája nagy, de panaszai nincsenek, akkor a helyes elnevezés BPE (benignus prostatamegnagyobbodás, enlargement). Általában az alsó húgyúti vizeletési panaszok összefoglaló neve LUTS (lower urinary tract symptoms). Vizeletürítési zavart számos beidegzési zavar okozhat, a belső záróizom fokozott tónusa és a krónikus prostatitis talaján kifejlődött úgynevezett sphinctersclerosis, ami a belső sphincter rugalmatlan működését, illetve az izmok elernyedésének a hiányát jelenti vizelet során. Krónikus prostatagyulladás következtében gyakran alakul ki húgycsőszűkület.

A rectalis vizsgálat ma sem mellőzhető, első vizsgálat, elsősorban a daganat, a krónikus prostatitis kizárása céljából. A prostata nagyságának megítélésére csupán tájékoztató jellegű. Ma a diónyi, almányi, egyszer, kétszer, félszer nagyobb prostata elnevezések idejét múltak és megmosolyogtatóak. A prostatavolumen meghatározására az ultrahangvizsgálat szolgál. A vizelet áramlásának mérése, az uroflowmetria rendkívül sok információt ad, és differenciáldiagnosztikai szempontból is elengedhetetlen. Az uroflowméterrel nemcsak a maximális és az átlagos áramlást tudjuk megítélni, de a görbe lefutása is számos további információt nyújt az urológusnak. Az uroflowmetria után végzett residuumvizsgálat ultrahanggal történik. A betegség megítélése, terápia indikációja, a terápia megválasztásához a residuum mérése kiemelt jelentőségű. A Nemzetközi Prostatatanács által ajánlott International Prostate Symptom Score (IPSS) egy kérdőív, melynek megválaszolása után egy pontszám keletkezik, ami a diagnosztika további finomítását teszi lehetővé. Nem rutinvizsgálat az urográfia, s cisztoszkópiára csak akkor van szükség, ha valamilyen további komplikáló tényező is feltételezhető, hólyagkő, hólyagdaganat és egyéb elváltozások. Újabb vizsgálati lehetőség az urodinámia, mellyel a hólyagon belüli nyomásviszonyok, a sphincter externus működését, funkcióját vizsgálhatjuk.

Mikor indikált a kezelés?

Nyilvánvaló, hogy az objektív vizsgálati eredmények mellett a beteg panaszai és a beteg hozzáállása befolyásolja a kezelési lehetőségeket. Önmagában a prostata mérete semmilyen formában nem indikál vagy kontraindikál kezelést. Bizonyos, hogy normálisan vizelet után residuum nem mérhető, az 50 ml alatti residuumnak nincs klinikai jelentősége. A 14–15 ml/s maximális vizeletáramlás alatt megfontolandó a kezelés. A nemzetközi tüneti pontszámot (IPSS), melynek 30 a maximuma, 12 alatt szoktuk normálisnak tekinteni. A kezdeti tünetek kezelése nyilván nem szükséges, a rendszeres kontroll során megállapítható, vagy romlik-e a beteg állapota, és mikortól kell a gyógyszeres kezelést indikálni. Egészen biztos, hogy nem indikált a gyógyszeres kezelés azoknál, akiknél teljes retenció lép fel, akiknek 150 ml felett van a residuumuk, akik szinte már csak cseppekben vizeznek és 3–6 ml/s között van az átlagos vizeletési sebességük. Uraemia, vese pangás, atóniás hólyag esetén még a műtét is csak a vesefunkciók normalizálódása, átmeneti vizeletelterelés után jön szóba. Gyógyszerrel nem befolyásolható pyuria, hólyagkő nyilvánvaló műtéti indikációt képez.

Óvatos becslések szerint 300–350 000 fő lehet a magyarországi klinikai tünetekkel jelentkező BPH-s betegek száma, közülük mintegy 6 000 kerül évente műtetre és több 10 000 részesül gyógyszeres kezelésben.

A BPH gyógyszeres kezelése

A hatásmechanizmustól függően a BPH-ban alkalmazott gyógyszereket három nagy csoportba oszthatjuk:

- fitoterapeutikumok,
- hormonális kezelés,
- alfa-receptor-blokkolók.

Fitoterapeutikumok

Magyarországon is, mint világszerte, elsőként növényi kivonatokat alkalmaztak a BPH kezelésre. Indikációjuk az enyhébb tünetek, kisebb residuum, alacsonyabb IPSS tüneti pontszám. Mellékhatásuk nincs, hatásuk részben hormonális, részben gyulladásgátló, illetve congestiocökkentő. Árfekvésük is általában alacsonyabb.

A növényi kivonatok megítélése országonként igen eltérő. Az USA-ban nincs számottevő forgalmuk – bár az utóbbi időben nőtt –, ezzel szemben Németországban, Olaszországban és Dél-Amerikában igen jelentős helyet töltenek be a benignus prostatamegnagyobbodás okozta panaszok kezelésében. Sok beteg választja első lehetőségként a természetes alapanyagú készítményeket, s csak esetleges sikertelenség esetén vállalja a nagyobb költséggel, több mellékhatással járó szintetikus készítményeket.

A fitoterapeutikumok hatásmechanizmusa többnyire ismeretlen, vagy *in vitro* kísérletek alapján felállított hipotézisekkel magyarázhatók. Ezek hatékonyságát bizonyítani hivatott klinikai vizsgálatok korábban többnyire nyílt, nem kontrollált vizsgálatok voltak. Az utóbbi időben azonban már több kettős vak vizsgálat is bizonyította hatásukat (3, 6, 9, 15).

Mi is jó tapasztalatokat szereztünk növényi kivonatokkal (18, 19).

Ezek a növényi alapú szerek az emberi szervezet által jól elviselhetőnek bizonyultak. Mellékhatásaik csak ritkák, csupán könnyebb lefolyású gyomor- és bélpanaszokban mutatkoztak meg. A leggyakoribb fitoterapeutikumokat az alábbiakban ismertetjük:

Tökmagkivonat (Cucurbita semen)

A tökmagolajban található δ -7-szterol a dihidrotesztoszteron receptorkötődését gátolja, így csökken a prosztatában a dihidrotesztoszteron hatása, ami a prostata növekedését gátolja. Antibakteriális és gyulladáscsökkentő hatást is tulajdonítanak neki. Gyógyhatású szerként forgalmazzák (1).

Fűrészpálma gyümölcsének kivonata (Serrulata, illetve Serenoa repens)

A vizsgálatok szerint a törpe fűrészpálma kivonatának 5- α -reduktáz-inhibitor, gyulladáscsökkentő, prosztataaglandin-gátló, valamint prostatacongestio- és oedemacökkentő hatása van. Magyarországon a készítményt gyógyszerként törzskönyvezték. Németországban legalább 30 gyógyszer alapanyaga. Finasteriddel összehasonlítva a maximális vizeletáramlás javulása a finasteriddel kezelt csoportban 30%-os, a fitoterapeutikummal kezelt csoportban 20%-os volt.

Afrikai szilvafakéreg kivonata (extractum Pygei africani)

Ez a fakéregkivonat regenerálja a prostata epitheliomat, megelőzi a mesterségesen előidézett adenomát, valószínűleg a fibroblastok növekedésének gátlása révén. Enyhíti a benignus prostatahyperplasia irritatív tüneteit, javítja a vizeletáramlást.

Liliomnövény kivonata (β -sitosterin)

Az extraktum tökmag- és repceolajat, valamint E-vitamint is tartalmaz. A prosztataaglandinszintézis gátlása révén csökken az adenoma növekedése, s az enyhe gyulladásgátló hatás miatt is mérséklődnek a panaszok. Több hónapig szükséges szedni. Németországban, Dél-Európában és Dél-Amerikában ezen anyagok felhasználásával számos kombinációban is alkalmazott gyógyszer van forgalomban. Placebóval összehasonlítva hatására jelentősen nőtt a maximális áramlás, és csökkent a tüneti pontszám a kezelt csoportban.

Fűpollenkivonat (rozspollen)

A krónikus prostatitis kezelésében évtizedek óta ismert és bevált virágporkivonat gyulladáscsökkentő, congestio- és oedemacökkentő hatása lévén a benignus prostatahyperplasiában is hatásosan kerülhet alkalmazásra. Placebóval összehasonlítva a tünetek 40% csökkenését okozza a kezelt betegekben.

Csalángyökér-kivonat (Urtica radix)

Számos készítmény alkotóeleme egymagában vagy más növényi kivonattal kombinálva (20).

Endokrin terápia

A BPH kialakulása két tényezőn nyugszik: a testicularis adrogének és az öregedésen. A prosztatában a legfontosabb androgén a dihidrotesztoszteron (DHT). Idősödő férfiban a DHT-szint a prosztatában konstans, ugyanakkor a plazma tesztoszteronszintje csökken.

A DHT a tesztoszteronból az 5- α -reduktáz enzim közreműködésével jön létre. A finasterid 5- α -reduktáz-gátló, hatására a DHT-szint a szérumban 70, a prosztatában 85–90%-kal csökken. Ez a finasterid klinikai hatásában bizonyítást nyert.

Az endokrin terápia alapja az a hipotézis, hogy a BPH kialakulása ösztrogén-, illetve androgénfüggő. A vizsgálatok azonban azt mutatják, hogy sem a kémiai castratiót létrehozó LHRH-analógok, sem az antiandrogének, sem pedig az ösztrogénreceptor-antagonisták nem csökkentik kifejezetten a prostata nagyságát, és a vizeleti panaszokat kevésbé befolyásolják. Eddig egyedül az enyhe antiandrogén hatású, a tesztoszteron-dihidrotesztoszteron átalakítást végző 5- α -reduktáz gátlása vezetett eredményre. További 2–3 éves kezelés során ez az arány tovább emelhető. Vonatkozik ez a tüneti pontszámra és a maximális vizeletáramlásra is. Három éven túli kezelés további változást nem hoz létre. A finasterid ezenkívül az apoptosistól eltérő mechanizmussal indukál prostatasejt-vesztést, azaz a prostatavolumen csökkenését idézi elő. A finasterid a prostata 20%-os volumen-csökkenését is előidézheti fél, egyéves kezelés alatt. Ugyanez idő alatt a vizelet maximális áramlási sebessége 2–3 ml/s-mal nő. Nagyszámú betegen végzett vizsgálat szerint a tüneti pontszám (IPSS-score) 2–3 ponttal csökken. Az eddigi hosszú távú vizsgálatok azt mutatják, hogy e pozitív változások tartósak, s még több mint 5 év folyamatos kezelés után sem mutatnak csökkenő tendenciát.

A betegek a kezelést jól tolerálják. Mellékhatásként csökkent libidó 3–4%-ban, ejakulációs problémák 2, impotencia megjelenése 3–4%-ban fordult elő. Mindezek azonban a placebóval kezelt betegek-nél is előfordulnak 1–2%-ban. Arányuk az évek során csökken.

A finasterid ajánlott orális adagja 5 mg-ot tartalmazó tableta naponta egyszer.

Az 1996-ban nyilvánosságra hozott klinikai felmérés adataiból tudjuk, hogy kb. 40 ml-es prostata-térfogatig az α -receptor-blokkolók hatásosabbak, kombinációjuk finasteriddel az eredményt nem javítja (10, 12). A finasterid adása az ennél nagyobb volumenű BPH esetén lehet előnyös.

Fontos tudni, a finasterid a prostata-specifikus antigén (PSA) színjét 50%-kal csökkenti!

Vaughan és munkatársai 2002-ben publikált adatai szerint a finasterid hatása 7–8 évig is tart (21).

α -receptor-blokkolók

Az emberi prostatában epithelialis és kötőszöveti sejtek mellett simaizomsejtek is találhatóak. Ismert, hogy a BPH-s betegekben a prostata sejt volumenének 39%-át, a stroma 59%-át izomsejtek adják. Minél nagyobb a prostata, annál nagyobb az izomsejtek aránya.

A simaizomsejtek tónusa a prostatában, a nervus pelvicius paraszimpatikus és a nervus hypogastricus szimpatikus rostjain keresztül vezérelt. Az α -adrenoreceptorok stimulációja a húgycsőnyomás növekedéséhez vezet. A prostata adrenerg innervációjának gátlásával a húgycsőnyomást akár 47%-kal is lehet csökkenteni.

A vizeletürítési zavarnak a prostatában két oka van. Az egyik az úgynevezett statikus, mely egyszerűen a szövetszaporulat miatt jön létre, a másik a dinamikus, mely a prostatában lévő izomtónus következtében áll fenn. A hólyagnyakon (sphincter internus), a prostataszövetben és a prostatatokban lévő prostataizomsejtek tónusát adrenerg blokáddal csökkenteni tudjuk.

A BPH-terápia lényege, hogy α -receptor-blokkolókkal a dinamikus komponenst, 5- α -reduktáz-gátlóval a statikus komponenst befolyásoljuk.

Az adrenerg receptoroknak két fő csoportja van, melyeket α -nak és β -nak nevezünk, további alcsoportok: α -1, α -2, és β -1, β -2.

Az emberi prostatában α -1 és α -2 receptorokat találunk. α -1-receptorok főleg a prostata stromájában, α -2 receptorok főleg az epithelben és a véredényekben találhatóak (8). A prostataizomsejtek kontrakciója α -1-adrenoreceptor közvetítésével történik. BPH-ban, függetlenül attól, hogy okoz-e panaszt vagy nem, több α -1-receptor van, mint a normális prostataszövetben (13). További vizsgálatok újabb adrenerg alcsoportokat különböztetnek meg (α -1A, -B, -D). Az izomsejtek kontrakciójáért az α -1A felelős, mert a prostatában található α -receptorok szub típusa közül az α -1A található meg legnagyobb arányban. Ez az arány még nagyobb prostatahyperplasia esetén. α -1B és D az eredények falában található meg, ezzel magyarázható az alfa-receptor-blokkoló cardiovascularis mellékhatása. α -1D-receptort leírtak a detrusor izomzatban is, ezért észlelhetjük azt, hogy nemcsak az obstruktív, de az irritatív tünetek is csökkennek alfa-receptor-bénítók hatására.

1. táblázat: Benignus prostatahyperplasiában használatos gyógyszerek klinikai farmakológiai adatai

Anyag	t_{max} (h)	$t'_{1/2}$ (h)	Ajánlott napi adag (mg)	Szükséges-e titrálási?
Alfuzosin	1,5	4-6	3-szor 2,5	részben
Alfuzosin SR	3	8	2-szer 5	részben
Alfuzosin uno	9	11	egyszer 10	nem
Doxazosin	2-3	20	egyszer 2-8	igen
Doxazosin SR	8-12	20	egyszer 4-8	nem
Tamsulosin	6	10-13	egyszer 0,4	nem
Terazosin	1-2	8-14	egyszer 5-10	igen

t_{max} : maximális gyógyszerkoncentráció (óra)
 $t'_{1/2}$: a gyógyszer felezési ideje (óra)

α -receptor-blokkolót BPH kezelésére először Caine (5) alkalmazta, aki placebóval kontrollált kettős vak vizsgálattal a fenoxibenzamin kedvező hatását mutatta ki, melynek számos cardiovascularis mellékhatása volt. Ezt követően fejlesztették ki a prazosint a hipertonia kezelésére, majd fény derült arra, hogy BPH-s beteg tüneteit is csökkenti. Ezt követte a doxazosin, a terazosin és az alfuzosin, amelyek szintén α -1A, -B és -D adrenoreceptor szub típushoz kötődnek. Utolsóként az α -1A-adrenoreceptor-antagonista tamsulosin került ki a gyógyszergyárból. Az egyes gyógyszerek klinikai, farmakológiai jellemzőit az 1. táblázaton mutatjuk be.

Amíg az alfuzosin, doxazosin és terazosin quinzolinderivátumok és hasonló kémiai szerkezetűk van, a tamsulosin egy szulfonamiddal szubsztituált phenethylamin, aminek struktúrája a catecholaminokkal mutat hasonlóságot. Mindegyik gyógyszer tablettá formában van, szájon keresztül kell bevenni. Alfuzosint és doxazosint retard formában is kifejlesztették, a hatóanyag lassan kerül be a tablettával a szervezetbe. Tamsulosin csak retard formában kapható a gyógyszerpiacon. A terazosin lassú felezési ideje miatt napi egyszeri bevétel retardként hat. Ellenétben a finasteriddal, amely a rendszeres bevétel ellenére is csak hónapok múlva hat, az α -receptor-blokkoló hatása órákon belül is kialakulhat (12).

Alsó húgyúti obstrukcióban szenvedők 40%-ának van hypertoniája (14). Az orthostaticus hypotonia veszélye miatt egy-két hétig alacsonyabb dózissal kell indulni. Ugyanez vonatkozik az alfuzosinra is. Alfuzosin 10 mg-os tablettára viszont ez már nem vonatkozik. A doxazosinnak és terazosinnak vérnyomáscsökkentő hatása is van. A doxazosin XL farmakoklinikai hatása kedvező, titrálásra nincs szükség.

Az orthostaticus hypotonia az α -1-receptor-blokkoló jellegzetes mellékhatása (doxazosin = terazosin > alfuzosin > tamsulosin) (7). α -receptor-blokkoló hatására általában tágulnak a vénák, állva megtelnek a test alsó felének vénái, csökken a visszaáramlás a szívbe, csökkenti a szív percvolumenét, hypotóniát, szédülést, fejfájást, fáradtságot, levertséget, de még syncopét is okozhat. Ezt persze a baroreceptor-reflexek által beindított mechanizmus próbálja kivédeni. A fent említett gyógyszerek nem ajánlottak műtét előtti közvetlen kezelésre, illetve ismert orthostaticus hypotóniában, valamint egyidejű más α -receptor-blokkoló alkalmazása idején. α -receptor-gátló kezelés során nyálkahártya-oedema, ejakulációs zavar, retrográd ejakulatio, hasmenés is felléphet. Az ejakulációs zavar a ductus deferens α -1-receptorainak blokádjá, a retrográd ejakulatio pedig a musculus sphincter internus urethrae adrenoreceptorainak gátlása miatt lép fel.

Miután a májon keresztül választódik ki, súlyos májműködési zavarban dóziscsökkentés javallt. Fontos még tudni, hogy a PSA-koncentrációt az α -1-receptor-blokkolók nem befolyásolják (4).

Alfuzosin

Több vizsgálat eredményét összevetve az IPSS pontszám általában 40-45%-os javulása volt tapasztalható alfuzosinkezelésnél. Hasonló hatás mérhető az

életminőség kérdőíveken is. A vizeletáramlás placebo-kontrollált vizsgálatok során 0,8–3,2 ml/s-ra nőtt, azaz 14–36%-os javulást tudtak megállapítani. A residuum 17–56% között csökkent. Egy 518 beteget összefogó vizsgálatban az alfuzosinnal kezelt betegek-nél szignifikánsan kevesebb volt a teljes vizeletretentio kialakulása, mint a placebóval kezelteknél (16).

Az összes mellékhatást figyelembe véve ugyanolyan arányban fordultak elő a placebóval és az alfuzosinnal kezelt csoportban is. Az egyes mellékhatások, mint szédülés, fejfájás, fáradtság gyakrabban fordultak elő az alfuzosinnal kezelt csoportban, ezek is többnyire az első héten, és a 75 év feletti szívbetegekben. Fiatalabbaknak napi 10, idősebbeknek napi 5 mg az ajánlott napi dózis.

Doxazosin

A tünetek átlagosan 40–50%-kal javultak a betegek kezelése során. Uroflowmetriával 0,8–3,6 ml/s áramlásjavulást lehetett elérni. A residuum 30 ml-rel csökkent a kezelés során (2). A legtöbb esetben csak enyhe mellékhatásokat találtak, ezek mindig reverzibilisek voltak. Leggyakrabban szédülés, fejfájás, fáradtság fordult elő, főleg az idősebb betegek-nél. Retard készítmény alkalmazásával a mellékhatások száma jelentősen csökkent. Napi adagja 4, maximum 8 mg (14).

Tamsulosin

Napi dózisa 0,4 mg. Az IPSS 20 és 48%-kal javult a különböző vizsgálatokban. Az IPSS pontok általában két héten belül csökkentek. Egyformán javultak akkor is, ha reggel, vagy ha este vette be a beteg a gyógyszert. A különböző vizsgálatokban a vizeletáramlás javulása 1,2 és 4 ml/s között változott. Ez a változás minden vizsgálattal szignifikáns volt. A residuum 20–36%-kal csökkent (22).

Mellékhatások: placebóval szemben magasabb volt az ejakulációs zavarok előfordulása, de ez nem volt szignifikáns. Ugyancsak nem volt szignifikáns különbség a vasodilatációs mellékhatásokban sem.

Terazosin

Az IPSS 27–46%-kal javult terazosin hatására. A vizeletáramlás javulását 1,3 és 4,3 ml/s között találták a vizsgálok. Az áramlás flow javulása dóziszfüggő volt (11).

A mellékhatások is dóziszfüggők. 10 mg-os kezelésnél jelentősen megemelkedett a mellékhatások aránya, ezért a 10 mg-nál több terazosin alkalmazása indokolatlan. Vasodilatációs mellékhatások és ejakulációs zavarok szignifikánsan gyakoribbak a placebóval kezeltekkel szemben.

Az α -receptor-blokkolók indikációja jól körülhatárolt: éjszakai vizelet, dysuria, alacsony vizeletáramlás, vizeletresiduum. Ajánlható azonban egyszeri vizeletelakadás esetén is, de transurethralis műtét után is átmenetileg katéterreltávolítás utáni residuum esetén, ha annak oka nem technikai, helytelenül kivitelezett resectio (rest adenoma), hanem fokozott α -receptortónus vagy csökkent detrusorfunkció.

Nincs értelme a finasteridet és α -receptor-blokkolót kombinálni, mert ha logikus magyarázat volna is

rá, a klinikai vizsgálatok jelentős előnyt nem mutatnak együttes kezelés során.

Fokozott elővigyázatosság szükséges hypotóniás betegek kezelése alkalmával. Jól vagy rosszul beállított hypertóniás beteg α -receptor-blokkoló kezelése előtt kezelőorvosával szükséges konzultálni. Ez különösen idős betegek-nél kiemelt fontosságú.

Gondot jelenthet, ha a beteg vizeletési panaszai miatt jelentkezett, hypertóniája volt már és α -receptor-blokkoló (doxazosin) kezelés alatt áll. Ez az α -receptor-blokkoló (doxazosin) hatástalanságát jelentheti, de azt is, hogy a gyógyszer hatott, csak a hatás nem kielégítő. Ilyenkor nem marad más, mint a műtét. Gondoljunk arra, hogy hatástalan α -receptor-blokkoló kezelés hátterében gyakran nem BPH, hanem prostata carcinoma áll.

Összefoglaló megjegyzések

A BPH miatti műtétek száma évek óta csökken. Ez arra utal, hogy a gyógyszeres kezelés sok beteget ment meg a műtéttől, és a gyógyszeres kezelés közel egy évtizedes múltja azt is bizonyítja, hogy ezek hatása nem egy-két évig tart.

A gyógyszerkezelés felfüggesztése a panaszok rövid távú visszatérését okozza. Az egyre növekvő számú beteg folyamatos kezelése egyre nagyobb gyógyszerköltséggel fog járni a jövőben.

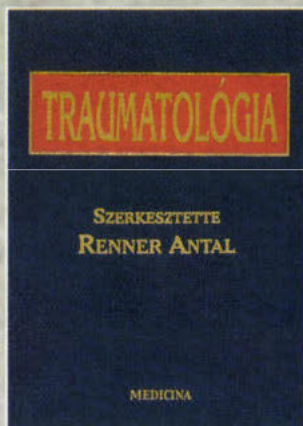
IRODALOM: 1. *Bach, D.:* Placebokontrollierte Langzeittherapie-studie mit Kürbissamenextrakt bei BPH-bedingten Miktionsbeschwerden. *Urologe B.*, 2000, 40, 437-443. – 2. *Bendix Holme, J., Christensen M. M., Rasmussen, P. C.:* 29-week doxazosin treatment in patients with symptomomatic benign prostatic hyperplasia. A double-blind placebo-controlled study. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 1994, 28, 77-82. – 3. *Berges, R. R., Windeler, J., Trampisch, H. és mtsai:* Randomised, placebo-controlled, double blind clinical trial of beta-sitosterol in patients with benign prostatic hyperplasia. *Lancet.*, 1995, 345, 1529-1532. – 4. *Brawer, M. K., Lin, D. W., Wil-liford, W. O. és mtsai:* Effect of finasterid and/or terazosin on serum PSA: results of VA Cooperative Study 359. *Prostate.*, 1999, 39, 234-239. – 5. *Caine, M., Perlberg, S., Meretyk, S.:* A placebocontrolled double-blind study of the effect of phenoxybenzamine in benign prostatic obstruction. *Br. J. Urol.*, 1978, 50, 551-554. – 6. *Carraro, J. C., Raynaud, J. P., Koch, G. és mtsai:* Comparison of phytotherapy (Permixon) with finasterid in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a randomized international study of 1.089 patients. *Prostate.*, 1996, 29, 231-240. – 7. *Carruthers, S. G.:* Adverse effects of alpha 1-adrenergic blocking drugs. *Drug Saf.*, 1994, 11, 12-20. – 8. *Chapple, C. R., Aubry, M. L., James, S. és mtsai:* Characterisation of human prostatic adrenoceptors using pharmacology receptor binding and localisation. *Br. J. Urol.*, 1989, 63, 487-496. – 9. *Debruyne, F.:* Phytotherapy (LSES) vs an α -blocker for treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic enlargement: A randomized comparative study. *J. Urol.*, 2001, 165, 381-382. – 10. *Geller, J.:* Effect of finasteride, a 5 alpha-reductase inhibitor on prostate tissue androgens and prostate-specific antigen. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1990, 71, 1552-1555. – 11. *Gleason, D. M., Bottaccini, M. R.:* Effect of terazosin on urine storage and voiding in the aging male with prostatism. *Neurourol Urodyn.*, 1994, 13, 1-12. – 12. *Gormley, G. J., Stoner, E., Bruskewitz, R. C. és mtsai:* The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 327, 1185-1191. – 13. *Kawabe, K., Moriyama, N., Hamada, K. és mtsai:* Density and localization of alpha-1-adrenoceptors in hypertrophied prostate. *J. Urol.*, 1990, 143, 592-595. –

14. Kirby, R. S.: Efficacy of doxazosin in normotensive and hypertensive patients with benign prostatic hyperplasia. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 1995, 168, 29-33. – 15. Kuznetsow, D. D., Gerber, G. S., Burstein, J. D.: Randomized, double blind, placebo-controlled study of saw palmetto in men with lower urinary tract symptoms (LUTS). *J. Urol.*, 2001, 165, 263. – 16. Roehrborn, C. G.: Efficacy and safety of once-daily alfuzosin in the treatment of lower urinary tract symptoms and clinical benign prostatic hyperplasia: a randomized, placebocontrolled trial. *Urology.*, 2001, 58, 953-959. – 17. Romics I.: Benignus prostatahyperplasia. Golden Book Kiadó, Budapest, 1996. – 18. Romics I., Schmitz H., Frang D.: Tapasztalataink benignus prostatahyperplasiás betegek egyéves Sabal serrulata kezelésével. *Magy. Urol.*, 1993, 4, 343-347. – 19. Romics

I.: Observation with Bazoton in the management of prostatic hyperplasia. *Int. Urol. Nephrol.* 1987, 19, 293-297. – 20. Romics I.: Bazoton® – Einfluss des Dosierungsschemas auf das Therapieergebnis. In *Benigne prostatahyperplasia*. Szerk.: Boos, G., Verlagsgesellschaft, Frankfurt, 1994. – 21. Vaughan, D., Imperato-McGinley, J., McConnel, J. és Mitsai: Long-term (7 to 8 year) experience with finasteride in benign prostatic hyperplasia. *Urology.*, 2002, 60, 1040-1044. – 22. Wilt, T. J., MacDonald, R., Nelson, D.: Tamsulosin for treating lower urinary tract symptoms compatible with benign prostatic obstruction: a systematic review of efficacy and adverse effects. *J. Urol.*, 1998, 54, 367-373.

(Romics Imre dr., Budapest, Üllői út 78/b. 1082)

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ könyveiből



Traumatológia

Szerkesztette: Renner Antal

Második, javított és bővített kiadás

„Szakkönyvek kiadásánál nem gyakran fordul elő, ami a *Traumatológia* esetében történt, a régen várt első kiadás – mondhatni – pillanatok alatt gazdára talált, s még az első éven belül a 2. kiadást szorgalmazta a Medicina Könyvkiadó Rt. Mindez azt bizonyítja, amit a könyv írása és szerkesztése alatt is éreztünk és tudunk: 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

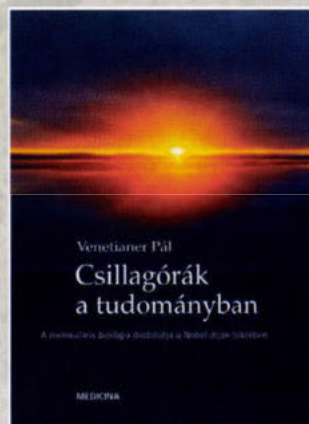
Formátum: 202 × 285 mm Terjedelem: 1124 oldal Bolti ár: 14 700 Ft

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



Molekuláris genetikai vizsgálatok anapláziás nagysejtes lymphomában

Szomor Árpád dr.¹, Roda Daniel², Zenou Prune (RC)²,
Al Saati Talal dr.², Csanaky György dr.³, Pajor László dr.⁴, Kelényi Gábor dr.⁴,
Delsol Georges dr.² és Losonczy Hajna dr.¹

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Pécs
(igazgató Mózsik Gyula dr.)¹

Laboratory of Anatomic Pathology, Central Hospital University Purpan, Toulouse, France
(igazgató: Georges Delsol dr.)²

Markusovszky Kórház, Patológiai Osztály, Szombathely (igazgató: Csanaky György dr.)³
Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Patológiai Intézet, Pécs
(igazgató: Pajor László dr.)⁴

Bevezetés: Az anapláziás nagysejtes lymphoma a nagy malignitású lymphomák viszonylag jó prognózisú csoportjába tartozik. A problematikus hisztopatológiai differenciáldiagnosztikában a molekuláris genetikai vizsgálatok nyújthatnak segítséget. **Cél:** A tanulmányban 16 anapláziás morfológiájú, CD30 pozitív lymphomas beteg fagyasztott nyirokcsomó-biopsziás, valamint 1 csontvelő-aspirációs mintáján végeztek el polimeráz láncreakció vizsgálatot T-sejt-receptor génátrendeződés, immunglobulin nehéz lánc génátrendeződés irányában, valamint t(2;5)(p23;q35), t(1;2)(q25;p23) transzlokáció kimutatására reverz transzkriptáz polimeráz láncreakció vizsgálatot. **Eredmények:** Hét esetben null-, 3 esetben T-, 4 esetben B-, 2 esetben hibrid T/B genotípusú volt a folyamat. Két ízben lehetett t(2;5) transzlokációt kimutatni, t(1;2) transzlokáció pozitív eset nem volt. **Következtetés:** A molekuláris genetikai eredmények összhangban álltak a korábbi immunhisztokémiai vizsgálatok eredményeivel, és a módszer segítségével további prognosztikai információt nyújtó altípusba lehet besorolni az eseteket.

Kulcsszavak: anapláziás nagysejtes lymphoma, anapláziás lymphoma kináz, nucleophosmin, reverz transzkriptáz polimeráz láncreakció

Molecular genetic methods in anaplastic large cell lymphoma. *Introduction:* Anaplastic large cell lymphoma belongs to a relatively good prognostic group of high grade non-Hodgkin lymphomas. Molecular genetic methods can provide great help in the differential diagnosis of the disease. *Aims:* Sixteen frozen lymph node samples of CD30 positive lymphomas with anaplastic morphology and 1 bone marrow aspiration were analysed with polymerase chain reaction according to T-cell receptor gene and immunoglobulin heavy chain gene rearrangement. T(2;5)(p23;q35), t(1;2)(q25;p23) chromosomal translocation was also investigated with reverse transcriptase polymerase chain reaction. *Results:* Seven cases showed null-, 3 T-, 4 B- and 2 T/B hybrid genotype. Two cases of t(2;5), whereas no t(1;2) translocation was demonstrated. *Conclusions:* Molecular genetic results correlated with the results of immunohistochemistry and can give further help to divide the cases into smaller, new prognostic subgroups.

Key words: anaplastic large cell lymphoma, anaplastic lymphoma kinase, nucleophosmin, reverse transcriptase polymerase chain reaction

Az anapláziás nagysejtes lymphoma (ALCL) a nagy malignitású lymphomák közé tartozik, az összes lymphoma 2–5%-a, de a gyerekkori esetek között gyakoribb (10–16%). 1985-ben Stein írta le első ízben önálló entitásként Ki-1, vagy más néven CD30

Rövidítések: ALCL = anapláziás nagysejtes lymphoma; ALK = anapláziás lymphoma kináz; ATIC = 5-aminoimidazol-4-carboxamid-1-beta-D-ribonucleotid transformylase/inosine mono-phosphate cytohydrolase; CLTCL = clathrin nehéz lánc; DNS = deoxyribonukleinsav; EMA = epithelialis membránantigén; IgH = immunglobulin nehéz lánc; MSN = moesin; NPM = nucleophosmin; PCR = polimeráz láncreakció; REAL = Revised European American Lymphoma (klasszifikáció); RT = reverz transzkriptáz; TCR = T-sejt receptor; TFG = tropomiozin receptor kináz fused gén; TPM3 = nem izom eredetű tropomiozin;

lymphomaként (16). A CD30 a tumornecrosis faktor receptor családba tartozó molekula, mely az ALCL-en kívül Hodgkin-kórban, embrionális tumorokban, illetve reaktív nyirokcsomó-eltváltozásokban is pozitív lehet. 1989-ben az ALCL-es tumorsejtekben egy kromoszóma-transzlokációt írtak le, a t(2;5) (p23;q35)-t. Öt évvel később, 1994-ben sikerült a pontos molekuláris hátteret feltérképezni, az anapláziás lymphoma kináz (ALK) és a nucleophosmin (NPM) nevű gének fúziója játszódik le a citogenetikai aberráció során (11). Az NPM gén promoterként szolgál és folyamatos aktivációt okoz a tirozin-kinázként működő ALK gén számára, mely malignus proliferációt okoz. Az elmúlt évek során az ALCL patogenezisében szerepet játszó számos újabb transzlokációt ismertek

fel, melyekben az ALK gén fúziós partnere a NPM helyett TPM3, TFG, CLTCL, ATIC, MSN nevű gének a következő transzlokációkat hozzák létre: t(1;2)(q25;p23), t(2;3)(p23;q21), t(2;22)(p23;q11), inv(2)(p23;q35), t(X;2)(q11-12;p23) (4,6,9,12,14). Az ALCL a REAL és a WHO klasszifikáció szerint T-, illetve null-sejtes fenotípusú lehet, a B-sejtes ALCL a diffúz nagy B-sejtes lymphoma variánsa (7). A folyamatok kórereditének kiderítésében az immunoglobulin nehéz lánc gén (IgH) és T-sejt-receptor- (TCR) β , illetve γ gének átrendeződésének polimeráz láncreakció vizsgálata ad segítséget (13). Az ALCL differenciáldiagnosztikája rendkívül nehéz. Morfológiai sajátosságok miatt – sinusoidális, kohezív jellegű nyirokcsomó-infiltráció – könnyen összetéveszthető egyéb anaplázias tumorokkal, igazi malignus histiocytosis-sal (15). Állandó probléma a Hodgkin-kór speciális variánsaitól történő elkülönítése (1). A típusos ALCL CD30, epithelialis membránantigén (EMA) pozitív, CD15, CD19, CD20, illetve egyéb B-sejt-marker negatív, CD45 pozitív vagy negatív. Nagy előrehaladást jelentett a differenciáldiagnosztikában az ALK1 festés bevezetése (14), mely a NPM/ALK fúziós fehérjét mutatja ki monoklonális anti-ALK antitest segítségével. A probléma mindössze annyi, hogy az ALCL-es esetek mintegy 50–60%-ában észlelhető ALK1 pozitivitás. Érdekes klinikai megfigyelés volt az, hogy az ALK pozitív ALCL-es eseteknek jelentősen jobb a prognózisa (6). Vizsgálatunk során 16, differenciáldiagnosztikai szempontból kérdéses anaplázias nagysejtes morfológiájú, CD30 pozitív lymphomás esetet vizsgáltunk molekuláris genetikai módszerekkel, kiegészítve ALK1 immunhisztokémiai festéssel.

Anyagok és módszerek

A PTE ÁOK Patológiai Intézet és a Szombathelyi Markuszovszky Kórház Patológiai Osztálya által diagnosztizált ALCL-es morfológiájú lymphomás esetek molekuláris genetikai vizsgálatára Franciaországban, a Toulouse Purpan Egyetem fiziológiai intézetében került sor. Két Hodgkin-kóros (1-1 lymphocytadepleció és nodular sclerosis, syncytialis variáns), 2 immunoblastomás, 2 szekunder ALCL-es, 1 primer cutan ALCL-es és további 9 ALCL-es minta állt rendelkezésre. A 15 mélyfagyasztott nyirokcsomóblokkon és 1 csontvelő-aspirátumból Ficollon szeparált lymphoid sejteken végeztünk polimeráz láncreakció (PCR) vizsgálatot T-sejt-receptor (TCR) génátrendeződés, immunoglobulin nehéz lánc (IgH) génátrendeződés, valamint reverz transzkriptáz (RT) PCR-vizsgálatot az ALCL-ben jellegzetes t(2;5) (p23;q35) és t(1;2) (q25;p23) transzlokáció kimutatására. A mintákból DNS- és RNS-izolálást végeztünk fenol-kloroform, illetve RNeasy Mini Kit (Qiagen) módszer alkalmazásával.

A TCR, illetve IgH génátrendeződési PCR-ok kondíciói és a primerek megegyeztek a francia partner által korábban publikáltakkal (18). A t(2;5)(p23;q35) transzlokációt, mely a nucleophosmin-anaplázias lymphoma kináz jelenlétét mutatja ki, Lamant és mtsai által ismertetett seminesztet RT-PCR-módszerrel vizsgáltuk (10). Szintén seminesztet RT-PCR metodikát alkalmaztunk a t(1;2)(q25;p23) transzlokáció igazolására, melyben a tropomiozin-3 – anaplázias lymphoma kináz gének fúziója jön létre (9).

Eredmények

Mind a 16 mintából sikerült kellő mennyiségű DNS-t és RNS-t nyerni. Raf 8+ és Raf 9– „housekeeping gén” PCR-technikával megállapítható volt, hogy minden mintából megfelelő amplifikációt lehetett elérni. A TCR- β és TCR- γ irányú PCR-vizsgálatok során 5 esetben észleltünk pozitivitást, IgH génátrendeződés során szintén 5 esetben volt észlelhető génátrendeződés (1. táblázat). Összességében nullgenotípusú volt a folyamat 7 esetben, T-genotípusú 3 esetben, B-genotípusú 4 esetben és T/B hibrid genotípusú 2 esetben. A genotípus eredményeket a morfológiai és immunhisztokémiai vizsgálatokkal is összevetettük. A 3 Hodgkin-kóros eset közül egy esetben ALCL-es transzformáció jött létre, 2 eset B-sejtes eredetű volt, a primer bőr-ALCL-es folyamat T-sejtes. Egy betegnél klonális evolúcióra derült fény, ahol kettős sávot találtunk a TCR- γ vizsgálat során. Ebben az esetben egy perifériás T-sejtes lymphoma ALCL-es transzformációjával állunk szemben, ahol mindkét lymphoma egy-egy monoklonálisan átrendeződött sávot alkotott. A legtöbb esetben mind a fenotípus, mind a genotípus nullsejtes folyamatra utalt. Két esetben immunoblastos folyamatot vizsgáltunk, a genotípus egyik esetben B-, másik esetben B/T-sejtes volt. A transzlokációk közül 2 esetben észleltünk mind a DNS alapú PCR-vizsgálattal, mind az RT-PCR-ral pozitivitást a t(2;5)(p23;q35) transzlokációt illetően, mely NPM/ALK génfúzióra utal. A t(1;2)(q25;p23) transzlokáció vizsgálata során nem észleltünk pozitivitást.

Megbeszélés

Az anaplázias nagysejtes lymphoma diagnosztikájában az elmúlt évek óta nagy jelentőségű az ALK1, ALK immunhisztokémiai festés (14), valamint a molekuláris genetikai vizsgálatok. RT-PCR-módszerrel kimutathatók a speciális kromoszóma transzlokációk. Leggyakoribb – az ALK pozitív esetek 75–80%-ában jelen lévő – a t(2;5)(p23;q35), melyben a NPM/ALK fúzióra kerül sor malignus proliferációindukciót, illetve apoptosigátlást létrehozva (10). Az ALK pozitív ALCL fiatal betegekben, többnyire férfiakban alakul ki. Általában előrehaladott stádiumban, B tünetekkel, extranodalis manifesztációval jelentkeznek orvosnál, ugyanakkor a túlélés szignifikánsan jobb, mint az ALK negatív esetekben (5, 15). Diagnosztikus szempontból, illetve a prognózis megítélésében, valamint a megfelelő terápia kiválasztásában nagy jelentősége van az ALK festésnek, illetve a speciális molekuláris genetikai vizsgálatoknak.

Tizenhat anaplázias morfológiájú lymphomás beteg fagyasztott nyirokcsomó-biopsziás illetve csontvelő-aspirációs mintáján végeztünk TCR- β , illetve γ gén, valamint IgH génátrendeződési vizsgálatokat a folyamat genotípusának kiderítésére (18), illetve kro-

1. táblázat: Molekuláris genetikai eredmények

Minta száma	Kor (év)	Nem	Morfol. + Immunol.	TCR-γ1	TCR-γ2	Vb/Jb	Dβ/Jb	IgH1	IgH2	IgH3	t(2;5)	t(1;2)	Genotípus
1.	61	F	T-ALCL	C	P	P	C	C	C	C	N	N	B/T
2.	73	F	Bőr – ALCL	C	P	P	P	P	P	P	N	N	T
3.	68	F	0-ALCL	P	P	P	P	P	P	P	N	N	Null
4.	45	N	HD NS	P	P	P	P	P	P	P	N	N	Null
5.	18	F	Sec ALCL (HD)	P	P	P	P	P	C	P	N	N	B
6.	19	F	0-ALCL	P	P	P	P	C	P	P	N	N	B
7.	38	N	0-ALCL	P	P	P	P	P	P	P	N	N	Null
8.	3	F	0-ALCL	P	P	P	P	P	P	P	Poz	N	Null t(2;5) pozitív
9.	42	F	Immunoblast	P	P	P	P	C	C	C	N	N	B
10.	27	F	0-ALCL	P	P	P	P	P	P	P	Poz	N	Null t(2;5) pozitív
11.	28	N	HD LD	P	P	P	P	C	C	P	N	N	B
12.	56	F	Immunoblast	P	P	P	C	C	C	P	N	N	B/T
13.	36	N	0-ALCL	P	P	P	P	P	P	P	N	N	Null
14.	66	F	0-ALCL	C	P	P	P	P	P	P	N	N	T
15.	54	F	Sec T-ALCL(PTCL)	C	C	P	C	P	P	P	N	N	T
16.	22	F	0-ALCL	P	P	P	P	P	P	P	N	N	Null

N = nő; F = férfi; Sec = szekunder; HD = Hodgkin-kór; NS = nodular sclerosis; LD = lymphocytadepletiós; C = klonális; P = poliklonális; N = negatív; Poz = pozitív; PTCL = perifériás T-sejtes lymphoma

moszómatranszlokációs RT-PCR-vizsgálatokat. Az immunhisztokémiai vizsgálatokkal, illetve előzetes morfológiai vizsgálatokkal összhangban a valódi ALCL-es esetek többnyire nullgenotípusúak voltak. Egy esetben biállélikus TCR-γ génátrendeződést kaptunk, mely a betegség klonális evolúciójára utalt (17). Immunoblastos eseteink nem sorolhatóak azon ritka B-sejtes entitások közé, melyben a teljes hosszúságú ALK gén vesz részt (3). Az irodalmi adatoknak megfelelően természetesen sem a Hodgkin-kóros, sem a primer cutan ALCL-es (mely a benignus lymphomatoid papulosishoz áll inkább közel klinikai lefolyást tekintve), sem a szekunder ALCL-es esetben nem találtunk t(2;5), illetve t(1;2) transzlokációt (2). Az egyik hibrid T/B genotípusú esetben primer csontvelői ALCL folyamattal álltunk szemben. További érdekessége az esetnek a hármas monoklonális extrafrakció (kettős IgM, valamint IgG paraprotein). A 16 beteg átlagos életkora 41 év (3–72), a t(2;5) transzlokációt két esetben volt pozitív. Ezek közül az egyik egy 3 éves kisfiú, a másik egy 26 éves férfi nyirokcsomómintája volt (az ALK pozitív esetek fiatalokban gyakoriak). Nem találtunk t(1;2) transzlokáció pozitívítást, de ez nem meglepő, mivel ez az ALK pozitív esetek mindössze 12,5%-ában van jelen (15). Feltételezzük, hogy a molekuláris genetikai vizsgálatok eredményei alapján lehetővé válhat a legoptimálisabb kezelés megválasztása, esetleg a jövőben célzott immunterápiára is mód nyílna.

Köszönetnyilvánítás: Köszönetet mondunk a Der Kurier cégnek (Győr) a fagyasztott minták ingyenes külföldre szállításáért.

IRODALOM: 1. Chittal, S. M., Delsol, G.: The interface of Hodgkin's disease and anaplastic large cell lymphoma. *Cancer Surveys*, 1997, 30, 87-105. – 2. DeCoteau, J. F., Butmarc, J. R., Kiney, M., C. és mtsai: The t(2;5) chromosomal translocation is not a common feature of primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders: comparison with anaplastic large-cell lymphoma of nodal origin. *Blood*, 1996, 87, 3437-3441. – 3. Delsol, G., Lamant, L., Mariame, B. és mtsai: A new subtype of large B-cell lymphoma expressing the ALK kinase and

lacking the 2;5 translocation. *Blood*, 1997, 89, 1483-1490. – 4. Duyster, J., Bai, R. Y., Morris, S. W.: Translocations involving anaplastic lymphoma kinase (ALK). *Oncogene*, 2001, 20, 5623-5637. – 5. Falini, B.: Anaplastic large cell lymphoma: pathological, molecular and clinical features. *Br. J. Haematol.*, 2001, 114, 741-760. – 6. Falini, B., Pulford, K., Pucciarini, A. és mtsai: Lymphomas expressing ALK fusion protein(s) other than NPM-ALK. *Blood*, 1999, 94, 3509-3515. – 7. Harris, N. L., Jaffe, E. S., Diebold, J. és mtsai: The World Health Organization classification on neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. *Ann. Oncol.*, 1999, 10, 1419-1432. – 8. Harris, N. L., Jaffe, E. S., Stein, H. és mtsai: A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study group. *Blood*, 1994, 84, 1361-1392. – 9. Lamant, L., Dastugue, N., Pulford, K. és mtsai: A new fusion gene TPM3-ALK in anaplastic large cell lymphoma created by a (1;2)(q25;p23) translocation. *Blood*, 1999, 93, 3088-3095. – 10. Lamant, L., Meggetto, F., Al Saati, T. és mtsai: High incidence of the t(2;5)(p23;q35) translocation in anaplastic large cell lymphoma and its lack of detection in Hodgkin's disease. Comparison of cytogenetic analysis, reverse transcriptase-polymerase chain reaction, and P-80 immunostaining. *Blood*, 1996, 87, 284-291. – 11. Morris, S. W., Kirstein, M. N., Valentine, M. B. és mtsai: Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma. *Science*, 1994, 263, 1281-1284. – 12. Morris, S. W., Xue, L., Ma, Z. és mtsai: ALK+ CD30+ lymphomas: a distinct molecular genetic subtype on non-Hodgkin's lymphoma. *Br. J. Haematol.*, 2001, 113, 275-295. – 13. Nagy, M., Fehér K., László T. és mtsai: A T-sejt receptor γ-génátrendeződés vizsgálata lymphoproliferatív kórképekben polimeráz láncreakció segítségével. *Orv. Hetil.*, 1999, 140, 2441-2444. – 14. Pulford, K., Lamant, L., Morris, S. W. és mtsai: Detection of anaplastic lymphoma kinase (ALK) and nucleolar protein nucleophosmin (NPM)-ALK proteins in normal and neoplastic cells with the monoclonal antibody ALK1. *Blood*, 1997, 89, 1394-1404. – 15. Stein, H., Foss, H. D., Dürkop, H. és mtsai: CD30+ anaplastic large cell lymphoma: a review of its histopathologic, genetic and clinical features. *Blood*, 2000, 96, 3681-3695. – 16. Stein, H., Mason, D. Y., Gerdes, J. és mtsai: The expression of the Hodgkin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: evidence that Reed-Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells. *Blood*, 1985, 66, 848-858. – 17. Szomor, Á., Dávid, M., Pajor, L. és mtsai: Relapse as peripheral T-cell lymphoma after autologous hemopoietic stem cell transplantation of secondary anaplastic large cell lymphoma. *Blood*, 2001, 98, 372b. – 18. Theriault, C., Galoin, S., Valmary, S. és mtsai: PCR analysis of immunoglobulin heavy chain (IgH) and TCR-gamma chain rearrangements in the diagnosis of lymphoproliferative disorders of a study of 525 cases. *Mod. Pathol.*, 2000, 13, 1269-1279.

(Szomor Árpád dr., Pécs, Ifjúság u. 13. 7624 e-mail: aszomor@clinics.pote.hu)

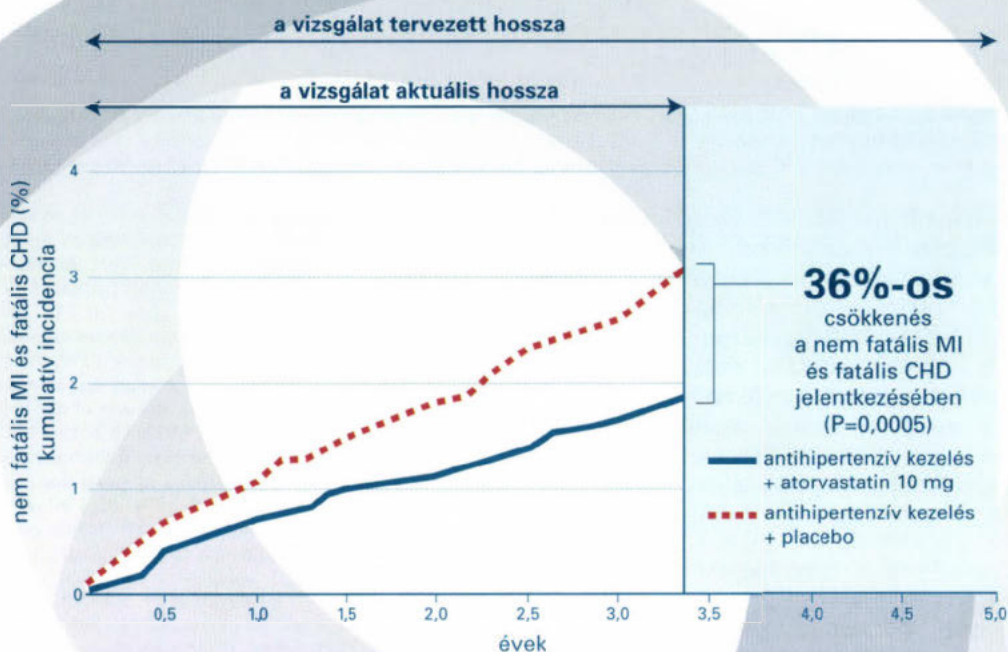
MÉRFOLDKŐ JELENTŐSÉGŰ ÚJ STATINVIZSGÁLAT¹: A LIPIDCSÖKKENTŐ ÁG EREDMÉNYE



SORTIS
atorvastatin calcium
tablets

10 mg atorvastatin szignifikánsan csökkentette a CV-eseményeket

A nem fatális MI és fatális CHD kiemelkedően szignifikáns csökkenése a vizsgálat korai lezárását eredményezte¹



36%-os
csökkenés
a nem fatális MI
és fatális CHD
jelentkezésében
(P=0,0005)

— antihipertenzív kezelés
+ atorvastatin 10 mg
- - - antihipertenzív kezelés
+ placebo

A fatális és a nem fatális stroke szignifikánsan, 27%-kal csökkent már a vizsgálat 3,3 éve után¹

A CV-események szignifikáns csökkenése, függetlenül a kiinduló TC-értékektől¹: a CV-előnyök következetesen jelentkeztek a betegekben, 5,6 mmol/l TC-érték felett vagy alatt egyaránt

Bizonyított előnyök egyedülálló betegpopulációban¹: a vizsgálatban részt vevő 10 342 betegelt hipertónia miatt (célértékig) kezelték, koleszterinszintjük normális vagy enyhén emelkedett volt (TC-szint ≤6,5 mmol/l)

Rövidített alkalmazási előírás
Sortis 10 mg, ill. 20 mg, ill. 40 mg filmtabletta

ATC: C10AA05

Hatóanyag: 10 mg, ill. 20 mg, ill. 40 mg atorvastatinum (atorvastatin-kalcium formájában) filmtablettaként. **Jelvételek:** A diéta kiegészítéseket az emelkedett összcholesterin-, LDL-cholesterin-, apolipoprotein-B és trigliceridszint csökkentése, primer hiperkoleszterinemiában, beleértve a familiáris hypercholesterinemiát (heterozigóta forma) és kevert hiperlipidemiában (Fredrickson szerinti IIIa és IIb típus), ha a diéta és egyéb, nem gyógyszeres beavatkozások nem hoznak eredményt. **Hemozigóta:** familiáris hipercholesterinemiás betegek összcholesterin- és LDL-cholesterinszint csökkentésének kezelésére alkalmazható. **Ellenjavallatok:** Túlérzékenység, aktív májbetegség vagy a szérumbanszaminázok tisztázatlan emelkedése a normális érték háromszorosa fölé; myopathia; terhesség, szoptatás; fogamzóképes korban a terhesség ellen nem megfelelően védőkezelő nők számára. **Adagolás:** Az atorvastatin alkalmazása előtt a betegeknek a szokásos lipidszökkentő diétát kell előírni, és azt az atorvastatin kezelés ideje alatt is folytatni kell. A szokásos kezdőadag napi 1-szer 10 mg atorvastatin. Az adagolást egyfelvétel, a kezdési LDL-cholesterin szint, a kezelési célja és a beteg rosszabbára alapján kell módosítani. Az adagolást 4 hétes vagy nagyobb időközönként indokolt a klinikai képnak megfelelően módosítani. **A maximális napi adag:** 1-szer 80 mg. A gyógyszerfent bármely napközben, étkezéstől függetlenül be lehet venni. Beszükült vesefunkciójú betegek Sortis-kezelése során a plazmakoncentráció vagy a lipidekre kifejtett hatás nem változik. Az adag módosítása így nem szükséges. **Mellékhatások:** Általában jól tűrhető, a mellékhatások többsége enyhék és átmeneti jellegűek. A leggyakoribb mellékhatások (1 % vagy több mint 1 %) székrekedés, puffadás, emésztési zavarok, hasfájás, fejfájás, éhségtelenség, myalgia, asthenia, hasmenés és álmosság. Klinikai jelentőségű szérumbanszamináz emelkedést (több, mint a normális érték felső határának 3-szorosát) a Sortis-szal kezelt betegek 0,8 %-ában mértek.

A szérum kreatininfoszfokináz (CPK) aktivitás emelkedését (a normális tartomány felső értékének 3-szorosát meghaladó mértékben) a klinikai vizsgálatok során a betegek 2,5 %-ában észlelték. A normális felső határát több mint 10-szeresen meghaladó értéket a Sortis-szal kezelt betegek 0,4 %-ában észlelték. Ezen betegek 0,1 %-a szolgált a izomzat erőcsökkenéssel, az izomzat erőcsökkenéséről vagy gyengeségről. **Gyógyszerkölcsönhatások:** Az atorvastatin és ciklosporin, fibrinolitikumok, makrolid antibiotikumok, ideértve az eritromicin-t is, az aprotinász, anionizáló anyagok vagy nikotinsavszármazékok (nicotin) együtt adása növeli a myopathia kifejlődésének kockázatát, melyhez ritka esetekben rhabdomyolysis, ill. a myoglobinuria következményeként – veselégtelenség csatlakozhat. Sortis és warfarin egyidejű bevétele a kezelés első napjában a prothrombinid időtarték csökkenését eredményezte, ami 15 nap alatt normalizálódott. **Figyelmeztetés:** A kezelés kezdetekor és az után is szabályos időközönként el kell végezni a májfunkciós próbakat. Ha az ALT vagy AST érték tartósan meghaladja a normális érték háromszorosát, ajánlatos a Sortis adagját csökkenteni vagy a kezelést abbahagyni. Atorvastatin-kezelés alatt álló betegekben megfigyeltek szövődménymentes myalgia, izomgörcsöket. Meg kell szüntetni az atorvastatin-kezelést, ha a CPK-aktivitás jelentősen emelkedik, vagy ha myopathiát lehet kórimézni, ill. feltételezni. Myopathiára utaló tünetek esetén ellenőrizni kell a CPK-aktivitást a vérében. Ha ez huzamosabb időn át jelentősen emelkedett marad (CPK nagyobb, mint a felső határérték tízszerese), javasolt az adag csökkentése vagy az atorvastatin-kezelés abbahagyása. A Sortis ellenjavallt terhesség és szoptatás alatt.

Megjegyzés: csak vényre adható ki.
Csomagolás: 30 db 10 mg, 20 mg, 40 mg filmtabletta.
További információ: ld. részletes alkalmazási előírás.

Alkalmazási előírás OGYI-eng. száma: 15870/41/01



Pfizer Kft.
Alkotás u. 53. MOM Park „F” Épület
1123 Budapest, Hungary
1384 Budapest, Pf. 735

A Sortis felírása előtt kérjük tanulmányozza a részletes alkalmazási előiratot! Az ASCOT vizsgálat bekerülése az alkalmazási előírathoz folyamatosan van.

1. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al, for the ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2005;361:1149-1158.

2. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al, for the ASCOT investigators. Rationale, design, methods and baseline demography of participants of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. J Hypertens. 2001;19:1139-1147.

CV: cardiovascularis; MI: szívinfarktus; CHD: coronaria eredetű szívbetegség; TC: összcholesterin

A gyulladásoos bélbetegségek epidemiológiája Veszprém megyében – 25 éves felmérés eredményei (1977–2001)

Lakatos László dr.¹, Mester Gábor dr.¹, Erdélyi Zsuzsanna dr.¹, Balogh Mihály dr.²,
Szípcős István dr.³, Kamarás György dr.⁴ és Lakatos Péter László dr.⁵

Csolnok F. Megyei Kórház, I. Belgyógyászati Osztály, Veszprém
(osztályvezető főorvos: Rednik András dr.)¹

Gróf Eszterházy Kórház, Belgyógyászati Osztály, Pápa (osztályvezető főorvos: Völgyi Zoltán dr.)²

Városi Kórház, Belgyógyászati Osztály, Tapolca (osztályvezető főorvos: Szlávi József dr.)³

Magyar Imre Kórház, Fertőző Osztály, Ajka (osztályvezető főorvos: Kamarás György dr.)⁴

Semmelweis Egyetem, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest (igazgató: Farsang Csaba dr.)⁵

Bevezetés: A szerzők tanulmányukban a gyulladásoos bélbetegségek (IBD) epidemiológiáját vizsgálták Veszprém megyében 1977 és 2001 között. **Módszerek:** A kórházi és ambuláns adatokat gondosan összeítették. A betegek döntő többségét rendszeresen követték. **Eredmények:** A vizsgált időszak alatt a megye lakossága 386 000-ról 376 000 főre csökkent. Gazdasági szempontból a megyében mind ipari, mind mezőgazdasági területek elkölöníthetők. A vizsgált periódus alatt 560 új colitis ulcerosás (UC), 212 Crohn-beteget (CD) és 40 indeterminate colitises (IC) beteg diagnosztizáltak. Az incidencia UC-ben 1,66-ról (1977–1981) 11,01-re (1997–2001), míg Crohn-betegségben 0,41-ről 4,68-ra emelkedett. Eközben az IC incidenciája 0,26-ról 0,74-re nőtt. A férfi/nő arány UC-ben 1,06, CD-ben 1,03 volt. 41 UC-s és 13 CD beteg halt meg a vizsgált periódus alatt. A halál oka az IBD-vel 6–6 UC-s és CD-s betegben volt kapcsolatban. Az életkor a betegek halálakor UC-ben (66,4 év) nem különbözött az átlagpopulációban várható életkortól, míg CD-ben fiatalabb életkorban következett be (50,1 év). A betegséggel kapcsolatos mortalitás alacsony volt, 0,06/100 000 fő mind UC-ben, mind CD-ben. Az UC prevalenciája 2001 végén 142,6, míg a CD prevalenciája 52,9/100 000 fő volt. A betegek életkora az UC kezdetekor 38,9 ± 12,8 év, a CD kezdetekor 31,7 ± 12,8 év volt. UC-ben a csúcsincidencia 30–40 éves kor között jelentkezett, míg CD-ben 20–30 éves kor között. Városias életforma fokozott kockázatot jelentett (ORUC = 1,27, ORCD = 1,13). Az aktív dohányzók aránya a diagnózis felállításakor UC-ben 14,3% (OR = 0,25), míg CD-ben 50,5% (OR=1,98) volt. A régi dohányosok aránya 18,4%, illetve 6,4% volt. UC-ben 3,4%-ban, CD-ben 9,9%-ban fordult elő IBD a családi anamnézisben. Az ismert legnagyobb kiterjedés alapján 112 proctitis, 162 proctosigmoiditis, 117 bal oldali colitist és 169 subtotalis vagy pancolitiszt diagnosztizáltak UC-ben. A CD 68 esetben csak az ileumot, 57 esetben a colont érintette, míg a lokalizáció 87 esetben ileocolicus volt. A CD viselkedése 63 esetben nem stricturáló-nem penetráló, 54 esetben stric-

Epidemiology of inflammatory bowel disease in a county of Western Hungary between 1977–2001. Introduction: An epidemiological study of inflammatory bowel disease (IBD) in Veszprém county (located in western part of Hungary) was carried out from 1977 to 2001. **Methods:** Both hospital and outpatient records of IBD patients were collected reviewed carefully. Most patients have been followed up regularly. **Results:** The number of population has decreased during the observed period from 386 000 to 376 000. The county has both industrial and agrarian parts. 560 new ulcerative colitis (UC) cases, 212 Crohn's disease (CD), and 40 indeterminate colitides (IC) were diagnosed in the investigated period. Incidence rate increased from 1.66 (1977–1981) to 11.01 (1997–2001) in UC, and from 0.41 to 4.68 in CD, respectively. The incidence rate in IC rose from 0.26 to 0.74. The M/F ratio in UC was 1.06, in CD: 1.03, respectively. 41 UD patients and 13 CD patients died, the cause of death was disease related in 6 UC and in 6 CD patients. The average age at death in UC was not different from that observed in general population (66.4 yeas) but in CD (50.1 years) it was much earlier. The disease related mortality was low, 0.06/100 000 both in UC and CD. The prevalence rate at the end of 2001 was 142.6 for UC and 52.9/100 000 inhabitants for CD. Mean age at onset in UC was 38.9 ± 15.5 years, in CD 31.7 ± 12.8 years. We observed only one peak onset of the diseases, in UC it was between 30 and 40 years, in CD between 20 and 30 years. People living in towns were more liable to acquire the disease (ORUC = 1.27, ORCD = 1.13). The rate of smokers at the onset was 14.3% (OR = 0.25) in UC and 50.5% (OR = 1.98) in CD. Ex-smokers were 18.4% and 6.4%. Family history of IBD was present in 3.4% in UC and 9.9% in CD. The location of UC (according to the known largest extent) was proctitis in 112 cases, proctosigmoiditis in 162 cases, left sided colitis in 117 and subtotal or pancolitis in 169 cases. The location of CD was only ileal in 68 cases, ileocolonic in 87 cases, colonic in 57 cases. The behaviour of CD was non-stricturing-non-penet-

turáló, míg 95 esetben penetráló volt. A CD betegek 9,4%-a esett át legalább egy operáción, a betegek 6,1%-ának > 3 operációja volt. *Következtetések:* Az IBD incidenciája és prevalenciája Veszprém megyében a vizsgált periódus alatt folyamatosan emelkedett, és elérte a nyugat-európai országokban megfigyelhető szintet. Nemekhez kötött különbség nem volt megfigyelhető. A dohányzás a Crohn-betegség szempontjából rizikótényezőnek tűnik, míg a colitis ulcerosa kockázatát csökkenti. A gyakoriság gyors emelkedése környezeti tényezők szerepét (pl. táplálkozás, életmód) valószínűsíti.

Kulcsszavak: IBD, colitis ulcerosa, Crohn-betegség, epidemiológia, incidenci

rating in 63 cases, stricturing in 54 cases, penetrating in 95 cases. 59.4% of the CD patients had at least one operation, 6.1% had more than 3 operations. *Conclusion:* The incidence and prevalence rates have increased steadily in Veszprém County, now it reaches that of most western European countries. There were no gender differences either in UC or CD. Smoking seemed to be a risk factor for CD, but it was preventive for UC. The rapid increase in incidence supports a role for environmental (e.g. diet, lifestyle changes) risk factors.

Key words: IBD, ulcerative colitis, Crohn's disease, epidemiology, incidence

A gyulladáshas bélbetegségek (IBD), azaz a colitis ulcerosa (UC) és a Crohn-betegség (CD) etiopatogenezise pontosan nem tisztázott. A jelenleg leginkább elfogadott nézet szerint genetikusan fogékony egyének környezeti, elsősorban enterális antigénekre adott diszregulált immunválasza következtében tartós, immunmediált gyulladás alakul ki. Ennek kialakulását, konkrét megjelenését számos egyéb tényező is befolyásolja (20, 6, 23).

A gyulladáshas bélbetegségek komoly egészségügyi problémát jelentenek, mert többnyire fiatal korban kezdődnek, az érintett egyént egész életén végigkísérik, befolyásolják tanulását, munkáját, családi életét, életminőségét.

Az epidemiológia a maga sajátos módszereivel keresi a betegségek megoszlásának, kialakulásának körülményeit, ezekből az okokra is megpróbál következtetéseket levonni. A különböző betegségek legfontosabb epidemiológiai mutatói segítenek az adott kórkép népegészségügyi jelentőségének meghatározásában, másrészt fontos adatokat szolgáltathatnak az ismeretlen etiopatogenezisű kórképek kialakulásának megértéséhez.

A gyulladáshas bélbetegségek előfordulásában jelentős földrajzi különbségek figyelhetők meg. Gyakori mindkét betegség Észak- és Nyugat-Európában, Észak-Amerikában, ugyanakkor ritka az előfordulás Ázsiában, Afrikában, Dél-Amerikában (3, 17). Gyakoribb a betegség a gazdaságilag fejlettebb, iparosított országokban, gyakoribb a városias környezetben. A colitis ulcerosa incidenciája világszerte 0,5 és 24,5/100 000 között van, a Crohn-betegségé 0,1 és 11/100 000 között (1. táblázat).

Európán belül korábban jelentős észak-dél gradiens volt kimutatható (12, 25, 28), de a kilencvenes évek elején az Európai Közösség országaiban végzett tanulmány(24) szerint bizonyos kiegyenlítődés tapasztalható. Ennek oka, hogy a korábban magas incidenciájú területeken (Skandinávia, Nagy-Britannia) stagnálás következett be, míg a közepes és alacsony gyakoriságú régiókban az előfordulás növekedése figyelhető meg. További jelentős változás, hogy

Rövidítések: IBD = gyulladáshas bélbetegség; UC = colitis ulcerosa; CD = Crohn-betegség; IC = nem determinált colitis (indeterminate colitis)

1. táblázat: A lakosság számának alakulása Veszprém megyében 1980–1998

Lakosságszám	Összes	Nő	Férfi
1980	386 462	194 855	191 607
1990	379 246	192 867	186 462
1998	376 211	192 296	183 915

férfi-nő arány: 0,963

míg korábban a colitis ulcerosa 4–5-ször gyakoribb volt, jelenleg a colitis ulcerosa és a Crohn-betegség aránya kettő alatt van. A colitis ulcerosa incidenciája az összes vizsgált centrumban átlagosan 10,4, a Crohn-betegségé 5,6 volt.

Közép-Európából viszonylag kevés epidemiológiai adat ismert. A nyolcvanas években Horvátországban, Zágrábban és környékén történt egy tízéves prospektív felmérés, melyben a colitis ulcerosa incidenciája 1,5/100 000 (30), a Crohn-betegségé 0,7/100 000 (29) volt. Magyarországról az IBD-vel kapcsolatban Borsod megyei adatok ismertek. *Prónay* (22), majd *Nagy és mtsai* (16) a hatvanas évektől számoltak be többször felméréseikről. Az egyes betegségek incidenciájáról, prevalenciájáról Magyarországon aránylag kevés pontos adat ismert. Viszonylag jobb a mortalitási adatok, bár a boncolások arányának csökkenésével ezek pontossága is csökken. Különösen kevés a populációs alapú epidemiológiai adat, a rendelkezésre álló információk inkább kórházi adatokra vonatkoznak. Ezért is gondoltuk fontosnak egy betegségcsoport 25 éves átfogó, populációs alapú felmérésének közzétételét.

Módszer

Demográfiai adatok

Veszprém megye a Dunántúl közepén helyezkedik el. A lakosság fő foglalkoztatottságát tekintve vegyes (ipari-mezőgazdasági) gazdasági szerkezetű. A megye középső és keleti részén nagy kémiai, ipari üzemek működnek, bár ezek egy részében az utóbbi évtizedben jelentős leépítés történt.

A megye jelentős idegenforgalma miatt nyáron nagy a lakossági vándorlás, egészében azonban az állandó lakosság viszonylag stabil, a lakosság száma a vizsgált periódusban mintegy tízezerrel csökkent (386 462-ről 376 211-re), ami elmarad az ország lakosságának csökkenési arányától, és bizonyos mértékű bevándorlásra utal (1. táblázat). Változott a városok száma (6-ről 10-re), a városi, falusi lakossági és betegmegoszlási számításoknál a közti, 1991-es adatokkal számoltunk. A roma lakosság aránya az országos átlag alatt van (5%), kismértékben növekedett az elmúlt 25 évben.

A speciális szakintézményeket nem számítva, a megyében hét olyan kórház működött a vizsgált periódusban, ahol általános (belgyógyászati, sebészeti) betegellátás történt. A betegek túlnyomó többsége a megyei kórházban, illetve annak szakambulanciáján áll kezelés és gondozás alatt, ez az arány még növekedett a vizsgált perióduson belül. Az adatokat a belgyógyászati, gyermekgyógyászati és sebészeti kórházi osztályokról, a szakrendelőkből, szakambulanciákról gyűjtöttük össze; a gyermekkori eseteket is tartalmazza. Az utóbbi évtizedben már valamennyi érintett kórházban dolgozott legalább egy gasztroenterológus szakorvos, vagy gasztroenterológiai gyakorlattal rendelkező szakvizsga előtt álló belgyógyász. Egységes elvek alapján kritikusan áttekintettük és szelektáltuk a betegekhez vonatkozó dokumentumokat (zárójelentések, ambuláns betegkövetési lapok, endoszkópos, radiológiai, szövettani leletek).

A colitis ulcerosa és a Crohn-betegség diagnosztikus kritériumait a 2. táblázat mutatja (13). Fontos a fertőzőes hasmenések (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Yershinia*) kizárása, hasonlóképpen az antibiotikummal asszociált kórképeké (*Clostridium difficile*) is, bár ez utóbbi társulhat valódi IBD-hez is, sőt kezdődhet a colitis ulcerosa a fentebb említett enterális fertőzésekkel is. Fontos az anti-konciptens colitis, nem szteroid gyulladásgátlók okozta colitis, és időskorban induló esetekben az ischaemiás colitis elkülönítése. A diagnózis véglegesítésére több esetben csak hosszabb idő után került sor, illetve bizonyos esetekben a betegség besorolása változott.

A nem determinált (indeterminate) colitis (IC) fogalmát először Price vezette be 1978-ban, a műtetre kerülő, nem differenciálható, fulmináns colitises esetekre (21). Ma a kifejezést azokra a colitises esetekre alkalmazzuk, amikor egyértelműen IBD-ről van szó, de nem elégségesek az adatok a colitis ulcerosa és a Crohn-betegség közötti differenciáláshoz (12).

A nyolcvanas évek elejéig a rektoszkópia, biopszia-szövettan, hagyományos irrigoszkópia, gyomorbél passzázs voltak a diagnosztikus munka alapjai, majd a colon vizsgálatában egyre inkább a kolonoszkópia, kettős kolonográfia, a vékonybél esetében a szelektív enterográfia, CT, illetve bizonyos esetekben a leukocyta szcintigráfia. Ez utóbbi módszerek nem annyira a diagnózisban, inkább a lokalizáció, az aktivitás, a szövődmények megítélésében voltak segítségre.

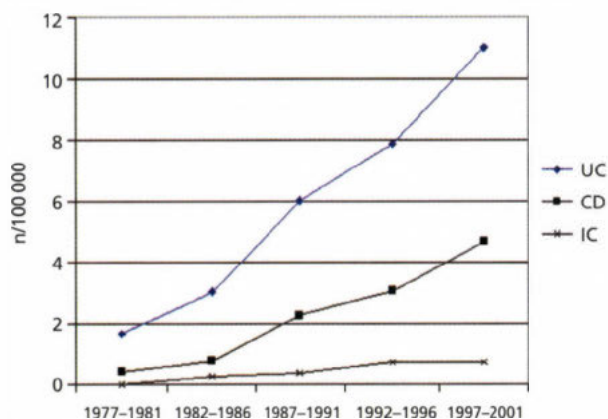
A kiterjedés meghatározása colitis ulcerosában kolonoszkópiával és/vagy kettős kontrasztos irrigoszkópiával történt, többnyire a makroszkópos kép alapján. A besorolásban az észlelt legnagyobb kiterjedés szerepel, a változásokat nem taglaljuk. Kifejezetten aktív ulcerosus colitisben a kiterjedés meghatározását általában kevéssel a heveny tünetek lezajlása után végezzük.

Bár az utóbbi időben növekszik a magánpraxis súlya, a betegellátás döntő része az állami egészségügyben történt. Tudomásunk szerint nincs a megyében magánrendelésen működő endoszkópos laboratórium, illetve radiológiai munkahely.

A tanulmány egészében retrospektív jellegű, bár az utóbbi időben az adatok döntő részét prospektíven gyűjtöttük. Évente összesítettük az újonnan diagnosztizált colitis ulcerosás és Crohn-betegekre vonatkozó adatokat. A követés során egyes esetekben a diagnózis módosítására került sor. Az incidencia adatoknál az adott évben diagnosztizált új eseteket vettük figyelembe. Csak a megyében állandó lakosként élő betegek adatait vettük figyelembe. A prevalenciát 1991. december 31-re és 2001. december 31-re számoltuk ki. A demográfiai adatokat a Központi Statisztikai Hivatal hivatalos évkönyveiből (Statisztikai Évkönyvek, Demográfiai évkönyvek) vettük.

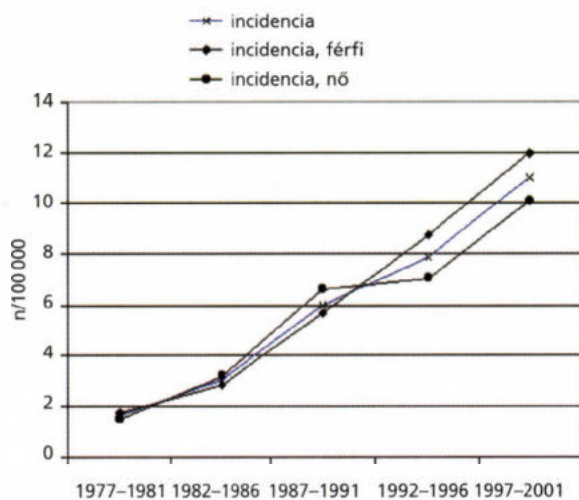
2. táblázat: Diagnosztikus kritériumok gyulladós bélbetegségben

	Colitis ulcerosa	Crohn-betegség
Mikrobiológiai	Fertőző hasmenés kizárása (bakteriális, parazita)	Fertőző hasmenés kizárása (bakteriális, parazita)
Kórtörténet	Több mint 3 hete fennálló véres széklet, hasmenéssel vagy anélkül	Hasi fájdalom, fogyás, több mint 3 hete tartó hasmenés véres széklettel, vagy anélkül
Endoszkópos	Granulált, „törékeny” nyálkahártya, vérzés, ulceratio, folyamatos rectumérintettség	Aphtoid vagy mély, résszerű, fekélyek, utcakőrajzolat, szűkületek, szakaszos, „skip” laesiók
Radiológiai	Folyamatos megjelenés, érinti a rectumot és különböző méretékben a vastagbél további részeit, granuláltság, fekélyek	Szakaszos megjelenés, utcakőrajzolat, szűkületek
Szövettani	Colitis ulcerosával kompatibilis akut vagy krónikus gyulladás, cryptaabscessus	Crohn-betegséggel kompatibilis akut vagy krónikus gyulladás, epitheloid granuloma

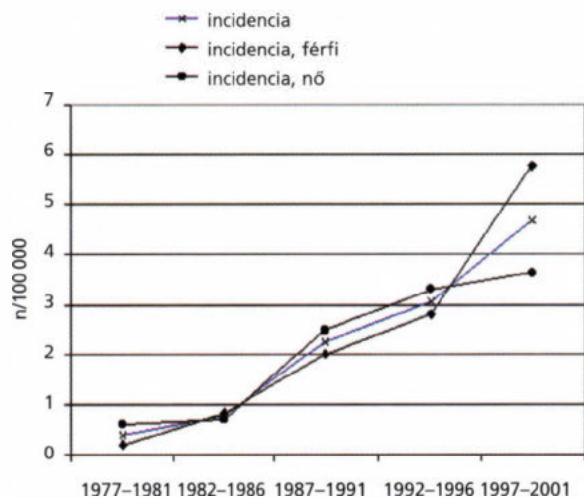


1. ábra A: A colitis ulcerosa, Crohn-betegség és nem determinált colitis átlagos incidenciája Veszprém megyében 1977–2001 között

UC = colitis ulcerosa; CD = Crohn-betegség; IC = nem determinált colitis



1. ábra B: A colitis ulcerosa átlagos és nemek szerinti incidenciája Veszprém megyében 1977–2001 között



1. ábra C: A Crohn-betegség átlagos és nemek szerinti incidenciája Veszprém megyében 1977–2001 között

Statistikai módszerek

Statistika 5.5 (Statsoft Inc., USA) segítségével dolgoztuk fel az adatokat, határoztuk meg az átlagot, szórást, illetve az odds ratio-t (OR). Az egyes alcsoportok közti összehasonlítás ANOVA, illetve Scheffe post hoc teszt segítségével történt.

Eredmények

Incidencia

A vizsgált 25 éves periódusban összesen 560 betegnél diagnosztizáltunk colitis ulcerosát, 288 volt férfi, 272 nő, a férfi nő arány 1,058 volt. Crohn-betegség diagnózisát 212 esetben (108 férfi, 104 nő) állítottuk fel, a nemi arány 1,038 volt.

A teljes 25 éves periódusra számítva az incidencia colitis ulcerosában 5,89 (95% CI: 2,15–9,63)/100 000 fő volt (férfiaknál 6,19 95% CI: 2,30–10,08, nőknél 5,65 95% CI: 2,39–8,89), míg Crohn-betegségben 2,23 (95% CI: 0,5–3,96)/100 000 (férfiak 2,31 95% CI: 0,64–3,98, nők 2,17 95% CI: 0,34–4,0). Nem determinált colitist 40 esetben diagnosztizáltunk (férfi 22, nő 18). Az átlagos incidencia 0,42/100.000 fő volt. Többet mond azonban, ha öt éves periódusokban vizsgáljuk az előfordulást (3. táblázat és 1. ábra A, B és C).

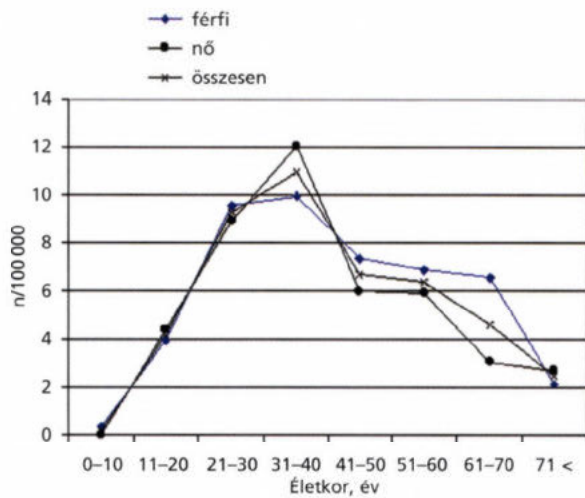
Colitis ulcerosában az incidencia a kezdeti öt éves időszakban észlelt 1,66-ről az utolsó 5 éves ciklusra 11,01-re emelkedett (férfiaknál 1,77-ről 11,96-re, nőknél 1,54-ről 10,09-re). Crohn-betegségben az incidencia 0,41-ről 4,68-ra emelkedett (férfiaknál 0,21-ről 5,76-ra, nőknél az emelkedés kevésbé volt meredek, 0,62-ről 3,64-ra). Az incidencia növekedése IC-ben is megfigyelhető volt (0-0,74/100 000 fő).

A legmagasabb éves incidenciát colitis ulcerosában mindkét nemben 2001-ben láttuk, ez férfiaknál 16,85, nőknél 11,96/100 000 volt. Crohn-betegségben férfiaknál 1998-ban 9,24, nőknél 2001-ben 5,72 volt a legmagasabb érték. Mindkét betegségben az incidencia csaknem folyamatos emelkedését észleltük mindkét nemben.

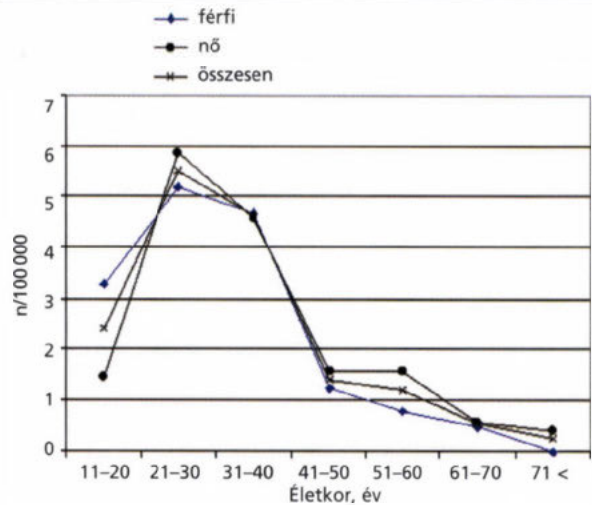
A colitis ulcerosa és a Crohn-betegség incidenciájának aránya a 25 év alatt 4,05-ről 2,35-re csökkent, átlagosan 2,64 volt.

Kor szerinti megoszlás a betegség kezdetekor

Az átlagos életkor a betegség kezdetekor Crohn-betegségben $31,7 \pm 12,8$ év, colitis ulcerosában $38,9 \pm 15,5$, míg IC-ben $36,8 \pm 13,9$ év volt. A betegség kezdetének kor szerinti megoszlásában colitis ulcerosában 31–40 év között volt a csúcs, de a 21–30 éves korosztály is csaknem ilyen magas volt (2. ábra A és B). Crohn-betegségben 21–30 év között volt a legnagyobb létszámú betegcsoport. A legfiatalabb colitis ulcerosás betegünk 9 éves volt, a legidősebb 80 éves, a betegség kezdetekor. A legfiatalabb Crohn-beteg 12 éves volt, a legidősebb ugyancsak 80 éves.



2. ábra A: A colitis ulcerosa korszpecifikus nemek szerinti átlagos incidenciája Veszprém megyében 1977–2001 között



2. ábra B: A Crohn-betegség korszpecifikus nemek szerinti átlagos incidenciája Veszprém megyében 1977–2001 között

Prevalencia

A prevalencia számításnál figyelembe vettük az 1977 előtt diagnosztizált eseteket (33 colitis ulcerosás, 3 Crohn-beteg), valamint a meghaltakat és elköltözötteket is.

1991 december 31-én a colitis ulcerosa prevalenciája 59,2/100 000 volt, a Crohn-betegségé 17,1, míg IC-ben 2,9/100 000 volt. A prevalencia adatok 2001 december 31-én lényegesen magasabbak voltak, colitis ulcerosában 142,6, Crohn-betegségben 52,9, míg IC-ben 10,3/100 000 lakos (3. táblázat).

3. táblázat: A gyulladásos bélbetegségek gyakorisága Veszprém megyében

	UC	CD	IC
Incidencia			
1977–1981	1,66	0,41	0
1982–1986	3,02	0,78	0,26
1987–1991	6,00	2,26	0,37
1992–1996	7,88	3,07	0,74
1997–2001	11,01	4,68	0,74
Prevalencia			
1991. december 31.	59,2	17,1	2,9
2001. december 31.	142,6	52,9	10,3

UC = colitis ulcerosa; CD = Crohn-betegség; IC = nem determinált colitis (indeterminate colitis)

4. táblázat: A lakosság városi-falusi lakóhely szerinti megoszlása és az IBD-s betegek lakóhely szerinti kockázata

	Város	Falu	Összes
Teljes lakosság (1991-ben)	208 284	173 089	381 373
Colitis ulcerosa	339	221	560
	OR = 1,27 (95% CI: 1,07–1,52)		
Crohn-betegség	122	90	212
	OR = 1,13 (95% CI: 0,85–1,49)		

Településtípus

Város-falu vonatkozásában a lakossági megoszlás 1991-ben 1,205 (208 284/173 089) volt. Colitis ulcerosában a városi lakóhely 1,27-szoros relatív kockázatot (OR) jelentett, míg a rizikó Crohn-betegségben 1,13-szoros (4. táblázat).

Halálozás

A colitis ulcerosás betegeink közül 41 halt meg a vizsgált időszakban, hat esetben volt a halál az alapbetegséggel kapcsolatos (2 perforáció, egy postoperatív szövődmény, 3 colorectalis carcinoma). A betegséggel kapcsolatos 100 000 lakosra számított mortalitás 0,063 volt.

Crohn-betegeink közül 13 halt meg, ugyancsak 6 esetben volt kapcsolatos a halálozás az alapbetegséggel (5 esetben szepszis illetve postoperatív szövődmény, egy esetben colorectalis rák). A mortalitás azonos volt a colitis ulcerosával (0,063/100 000) (5. táblázat).

Családi halmozottság

Pozitív családi anamnézis UC-ben 3,4%-os volt, míg CD-ben ennek háromszorosa (6. táblázat). A családi

5. táblázat: Mortalitás Crohn-betegségben

Halálozási számok	UC	CD
Férfi	29 (63,1 é/33–87)	9 (51,1 é/28–77)
Nő	13 (73,6 é/55–87)	4 (48 é/22–82)
Összes	41 (66,4)	13 (50,1)
Betegséggel összefüggő	6 (14,6%)	6 (46,2%)

Mortalitás colitis ulcerosában: 0,431/100 000
 Betegséggel összefüggő mortalitás: 0,063/100 000
 Mortalitás Crohn-betegségben: 0,137/100 000
 Betegséggel összefüggő mortalitás: 0,063/100 000

UC = colitis ulcerosa; CD = Crohn-betegség

6. táblázat: Az IBD családi előfordulása

	UC (n = 560)	CD (n = 212)
Első fokú rokonnál IBD (UC):	17	15
Másodfokú rokon:	2	6
Családi előfordulás	3,4%	9,9%

UC = colitis ulcerosa; CD = Crohn-betegség; IBD = gyulladós bélbetegség

halmozottság gyakoribb volt a CD stricturáló formájában a nem stricturálóhoz képest [nem stricturáló-nem penetráló 6,6% (4/60), stricturáló 24,5% (13/53), penetráló 11,7% (11/94), $p = 0,04$, ANOVA-Scheffe post hoc].

Dohányzás

Colitis ulcerosában 67 beteg (14,3%) aktuálisan dohányzott, 86 (18,4%) korábban dohányzott, 315-en sohasem dohányoztak (67,3%, 7. táblázat). A Crohn-betegek közül 102-en dohányoztak a betegség kezdetekor (50,5%), 13-an korábban (6,4%), a nemdohányzók száma 87 volt (43,1%). A dohányzás a colitis kockázatát csökkentette (OR = 0,25, 95% CI: 0,19–0,32), míg a Crohn-betegség kockázatát növelte (OR = 1,98, 95% CI: 1,46–2,59).

Appendectomia

Crohn-betegeink közül a betegség diagnózisát megelőzően 51-nél (51/207, 24,6%) történt appendectomia, míg colitis ulcerosában 507 betegről van erre vonatkozó adatunk. Az appendectomia gyakorisága ebben a csoportban 6,5% (33/507). Meglepő különbséget találtunk a betegség viselkedése szerint. Az appendectomia gyakoribb volt a penetráló csoportban (32,6%, 31/95) a többi típushoz képest [nem stricturáló-nem penetráló 18,3% (11/60), stricturáló 3,7% (2/53), $p = 0,0047$, ANOVA-Scheffe post hoc teszt].

Kiterjedés és viselkedés

Colitis ulcerosában az ismert legnagyobb kiterjedés szerint proctitise volt 112 betegnek, proctosigmoiditise 162-nek, bal oldali colitise (bal flexuráig) 117-nek, subtotalis colitise (jobb flexuráig) 84-nek, pan-

7. táblázat: A dohányzási szokások IBD betegekben a betegség kezdetén

Dohányzás	Colitis ulcerosa	Crohn betegség
Nemdohányzó	315 (67,3%)	87 (43,1%)
Régen dohányzott	86 (18,4%)	13 (6,4%)
Dohányos (a betegség kezdetekor)	67 (14,3%)	102 (50,5%)
Nem ismert	92	10
Dohányzás OR	0,25	1,98
(Magyarországi átlag: 40,5% dohányzik)		

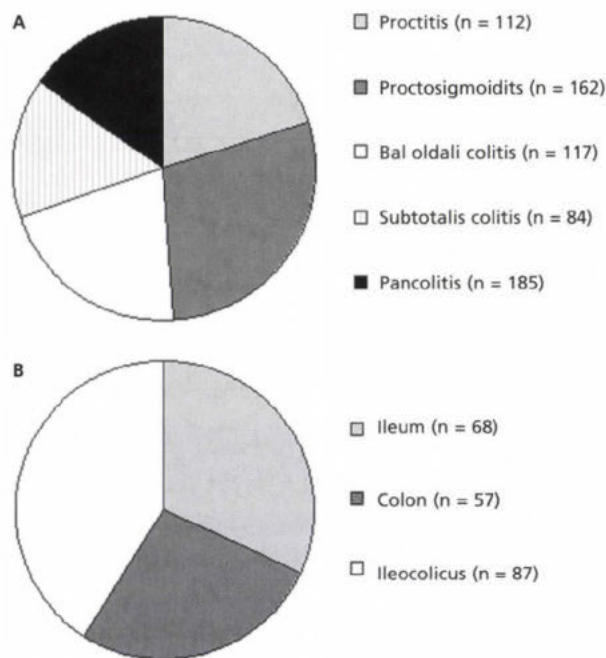
IBD = gyulladós bélbetegség

colitise 85-nek (3. ábra A). Az általunk vizsgált UC-s betegekben a betegség kezdeti életkora nem befolyásolta annak lokalizációját. Az UC lokalizációja változott az elmúlt 25 évben. Az első és az utolsó 10 év adatait összevetve a proctitisek aránya növekedett (8,66% vs. 24,0%), a kiterjedt és pancolitiseké keveset csökkent (39,8% vs. 27,8%), míg a baloldali colitiseké nem változott (51,6% vs. 48,2%).

Crohn-betegségben csak az ileum volt érintett (definíció szerint ezekben az esetekben a caecum lehet érintett) 68 betegnél, a colon 57 esetben, ileocolitise volt 87 betegnek (3. ábra B). Az újabb felmérések általában magasabb ileocolicus és alacsonyabb ilealis lokalizációs megoszlásról számolnak be (24). A magyarázat az lehet, hogy a saját besorolásban az elfogadott nomenklatúra szerint az ileocoecalis szájadékot és a caecumot érintő eseteket a terminalis ileum csoportba soroltuk. A leggyakoribb társuló lokalizáció a perianalis volt (48 eset), a jejunum 5 betegnél, a duodenum kettőnél, a gyomor 5 esetben, a nyelőcső kettőnél volt érintett. Ez utóbbi adatokhoz annyi megjegyzés kívánkozik, hogy csak az egyértelműen Crohn-os elváltozásokat vettük figyelembe. A betegség kezdeti életkora és a lokalizáció között nem volt kapcsolat.

A CD lokalizációja ugyancsak változott a 25 év alatt. Az időszak első 10 és az utolsó 10 évben indult betegek adatait összevetve a colon lokalizáció arányának emelkedése és az ileocolitisek csökkenése volt megfigyelhető (L1: 19,2% vs. 24,1%, L2: 19,2% vs. 36,5%, L3: 61,5% vs. 39,4%).

Az 1998-as bécsi gastroenterológiai világkongresszuson elfogadott osztályozás a Crohn-betegséget a betegség kezdetekor fennálló életkor (A1: 40 év alatt, A2: 40 év fölött), a lokalizáció és a viselkedés



3. ábra: A colitis ulcerosa (A) és Crohn-betegség (B) lokalizációja

8. táblázat: Crohn-betegség. A „Bécsi osztályozás”

Életkor a betegség kezdetekor

A1: > 40 év

A2: < 40év

Lokalizáció

L1: Terminális ileum

L2: Colon

L3: Ileocolicus

L4: Felső gastrointestinalis tractus

Viselkedés

B1: Nem penetráló, nem stricturaképző

B2: Stricturaképző: endoszkópos, radiológiai vizsgálattal vagy műtéttel kimutatott állandó luminalis szűkület, mely praestenoticus tágulatot vagy obstrukciós tüneteket okoz, de penetráló elváltozás nincs

B3: Penetráló: intraabdominalis vagy perianalis fistula, gyulladós terime vagy abscessus, bármikor a betegség lefolyása során

9. táblázat: Sebészi kezelés IBD-ben

Sebészi kezelés UC-ben	Sebészi kezelés CD-ben
Resectio: 8	Nem operáltak: 86 (40,6%)
Colectomia: 28	Operáltak: 126 (59,4%)
ebből J pouch: 25	egy műtét: 63 (29,7%)
	két-három műtét: 50 (23,6%)
	négy vagy több műtét: 13 (6,1%)
	(legtöbbször operált beteg: 8 műtét)
IBD = gyulladós bélbetegség; UC = colitis ulcerosa; CD = Crohn-betegség	

alapján alcsoportokba sorolta (15). A viselkedés (behavior) szerint három csoportot különített el (8. táblázat). Saját betegeink közül 95 tartozott a penetráló altípusba, 54 a strictura-képzőbe és 63-nak nem volt ilyen típusú szövödménye. Megjegyezzük, hogy az első, penetráló formában a 95 közül 53-nak egyúttal szűkülete is volt.

Colitis ulcerosában a betegek 6,4%-ánál történt műtét, ez az arány Crohn-betegekben csaknem 60% volt (9. táblázat). A betegség viselkedése kapcsolatot mutatott a műtéti kezelés gyakoriságával (L1 = 0,21, L2 = 0,98, L3 = 1,93 műtét, $p < 0,0001$ minden csoport között, ANOVA-Scheffe post hoc teszt).

Colorectalis rák

Colontumor colitis ulcerosában főleg pancolitisben, viszonylag hosszú követési idő után (átlag 18,4 év) alakult ki összesen 10 betegnél. Ezzel szemben

mindkét Crohn-beteg colontumoros betegünk anamnézise rövid volt (3 ill. 6 év) (10. táblázat). Colitis ulcerosában 10 év után a vastagbélrák összesített rizikója 2,0%, 20 év után 8,8%, 30 év után pedig 13,3% volt.

Megbeszélés

A gyulladós bélbetegségek kialakulásában genetikai és környezeti tényezők egyaránt szerepet játszanak (6, 8, 20). A genetikai hatás mellett szólnak a rasszbeli különbségek, a gyakoribb családi előfordulás, az egyetemen végzett megfigyelések (2, 14, 19). Ugyanakkor az egyes földrajzi területeken megfigyelhető komoly előfordulási különbségek a környezeti tényezők jelentőségét is mutatják. A gyakoriságban az utóbbi néhány évtizedben azonban jelentős változások figyelhetők meg. A magas incidenciájú nyugati országokban az előfordulás stabilizálódott, azokban az országokban viszont, ahol korábban a betegség ritkább volt, az incidencia emelkedése tapasztalható. A mi adataink is ezt a tendenciát mutatják. Ugyancsak a nemzetközi tendenciát követte a két betegség gyakoriságának közeledése.

Felmerül a kérdés, hogy mi lehet a magyarázata az általunk tapasztalt aránylag gyors növekedésnek. A vizsgált időszak első harmadában tapasztalt alacsony érték magyarázata részben a kevésbé korszerű diagnosztikus módszerekben (pl. szelektív enterográfia vs. gyomor-bél passzázs, colonoszkópia szűk hozzáférhetősége) és a betegség kevésbé közismert természetében lehet. Változhatott a betegek viselkedése, és talán ma hamarabb fordulnak panaszaiikkal orvoshoz, mint két évtizede. Az is lehetséges, hogy korábban több beteg kezelésére más megyében került sor, az utóbbi időben viszont ilyen irányú tevékenységünk ismertebbé válásával a betegek döntően itt keresik gyógyulásukat. Kétségtelen, hogy a rapid növekedés valamilyen környezeti tényező hatását sejteti, ezért elképzelhető, hogy az utolsó évtizedben tapasztalt gyors emelkedésnek a „nyugatias” életforma, étrend viharos elterjedése az egyik lehetséges oka.

Gyulladós bélbetegségben kézenfekvő valamilyen étrendi tényező, mint luminalis antigén kóroki szerepének a felvetése (8). Különösen a „nyugatias” étrend szerepe merül fel ismételtlen, mint kockázati tényező. A kiterjedt kutatások ellenére mindeddig nem találtak olyan bizonyítékot, amely bármilyen táplálkozási tényező kóroki szerepét igazolta volna (27).

10. táblázat: Colorectalis rák gyakorisága colitis ulcerosában és Crohn-betegségben

IBD típusa	Életkor a betegség kezdetekor	IBD fennállása	IBD kiterjedése	Tumor helye
UC (n = 10)	35 év (20–56 év)	18,4 év (9–33 év)	pancolitis: 7 bal oldali colitis: 3	ascendens: 2 transversum: 4 descendens: 2 rectum: 2
CD (n = 2)	35 év (24–45 év)	4,5 év (3 és 6 év)	jobb colon: 2	transversum: 2
IBD = gyulladós bélbetegség; UC = colitis ulcerosa; CD = Crohn-betegség				

A környezeti tényezők közül állandó kutatás tárgyai a perinatalis történések, csecsemőkori fertőzések, a kanyarófertőzés és oltás, munkahely, lakóhelyi környezet (4, 10, 32).

A legtöbb felmérés szerint mind a colitis ulcerosa, mind a Crohn-betegség kezdete leggyakrabban a késő serdülőkorra, kora felnőttkorra esik. Egyes felmérésekben második csúcst is ki tudtak mutatni az 50–70. év között. Egy európai közösségi tanulmányban Crohn-betegségben mindkét nemből egy csúcst mutatott a görbe 20 év körül, utána egyenletesen csökkent az előfordulás (24). Colitis ulcerosában a csúcs mindkét nemből 25–30 év körül volt, utána nőknél csökkent az incidencia, férfiaknál viszont idős korig alig változott. Saját anyagunkban szintén egy-egy incidenciacsúcsot tudtunk kimutatni, ami colitis ulcerosában 30–40 év, Crohn-betegségben 20–30 év között volt.

A gyulladásos bélbetegségek a két nemet megközelítően azonos arányban érintik, ezen belül Crohn-betegségben enyhe női túlsúly, colitis ulcerosában általában minimális férfi túlsúly figyelhető meg (31). Saját anyagunkban a nemi megoszlás aránya mindkét betegségben csaknem azonos volt, minimális férfi túlsúllyal.

Az életkilátásokat korábban a gyulladásos bélbetegségek negatívan befolyásolták. A kezelés fejlődésével ma a colitis ulcerosás betegek életkilátásai nem rosszabbak, sőt az (talán a dohányzási szokások miatt) alacsonyabb cardiovascularis morbiditás miatt még kicsit jobbak is, mint az átlag lakosságé (7). Elsősorban a colorectalis, de az egyéb malignomák magasabb mortalitása rontja az adatokat (18). Crohn-betegségben az életkilátások javulása a gyakori, sokszor súlyos szövődmények miatt még nem mondható el. Saját betegeink közül a colitis ulcerosás betegek halálozáskor regisztrált átlagos életkora nem tért el a hazai átlagértékektől, Crohn-betegeinké viszont alacsonyabb volt. Ennek a magyarázata a néhány, súlyos szepikus szövődményekben, fiatalon elvesztett betegünkben van.

A gyulladásos bélbetegségekkel kapcsolatos egyik legtöbbet vizsgált és legfontosabb epidemiológiai tényező a dohányzás, amely mindkét nemből csökkenti a colitis ulcerosa kialakulásának az esélyét (8, 26). Adataink szerint a dohányosokban jelentősen kisebb volt a colitis ulcerosa kialakulásának kockázata. Crohn-betegségben ugyanakkor a dohányzás dózisfüggően növeli a betegség kialakulásának esélyét. Saját vizsgálatunkban a kockázat 1,98-szoros volt.

Az utóbbi években került az érdeklődés előterébe az appendectomia és az IBD, főként a colitis ulcerosa kapcsolata (1). Anyagunkban is Crohn-betegeknél négyszer gyakrabban történt appendectomia a colitis ulcerosás betegekhez képest a diagnózist megelőzően. Csaknem valamennyi tanulmányban fordított kapcsolatot mutattak ki az appendectomia gyakorisága és a colitis ulcerosa között. A lehetséges magyarázatként felvetik, hogy a colitis ulcerosára hajlamos betegeknek immunológiai okokból kisebb a kockázatuk az appendicitisre, de valódi preventív szerep is lehetséges. Erre állatkísérletes adatok is utalnak (11).

Az operált betegek aránya colitis ulcerosában lényegesen alatta marad az irodalomban megszokott 10–20%-os értékeknek. Ennek oka talán a konzervatívabb kezelési szokásainkban, illetve a betegek műtéttel szembeni nagyobb ellenállásában keresendő. Ugyanakkor a végzett műtétek többsége a legkorszerűbb ilealis pouch anasztomosisal történt. Crohn-betegségben a műtéti kezelés aránya megközelíti a publikált 60–80%-os gyakoriságot. Gyakori volt a többszörös műtét.

Colitis ulcerosában rendszeresen végezzük a veszélyeztetett betegek sorozatbiopsziával kombinált endoszkópos ellenőrzését (9). A betegeinkben kialakult vastagbélrákok aránya az irodalomban található értékek alsó sávjába sorolható (5, 18). A 13 primer sclerotizáló cholangitises UC-s betegből 3-nál alakult ki colontumor, ami jelzi ennek a betegcsoportnak a fokozott veszélyeztetettségét.

Összefoglalásként elmondható, hogy az IBD incidenciája és prevalenciája Veszprém megyében az elmúlt 25 évben folyamatosan emelkedett, és elérte a nyugat-európai országokban megfigyelhető szintet. Nemekhez kötött különbség nem volt megfigyelhető. A dohányzás a Crohn-betegség szempontjából rizikótényezőnek tűnik, míg a colitis ulcerosa kockázatát csökkentette. A gyakoriság gyors emelkedése környezeti tényezők szerepét (pl. táplálkozás, életmód) valószínűsíti.

Köszönetnyilvánítás: A szerzők köszönetet mondanak dr. Dávid Gyulának, dr. Horváth Ágnesnek, dr. Pandúr Tündének (Veszprém), dr. Küronya Pálnak, dr. Mészáros Sándor, dr. Molnár Csabának (Ajka), dr. Balogh Zsuzsának (Pápa), dr. Tollas Árpádnak (Várpalota) az adatok összegyűjtésében nyújtott segítségéért és Deményi Péternének technikai segítségéért.

IRODALOM: 1. Anderson, R. E., Olaison, G., Tysk, C. és mtsai.: Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *NEJM* 2001, 344, 808-814. – 2. Binder, V.: Genetic epidemiology in inflammatory bowel disease. *Dig Dis* 1998, 16, 351-355. – 3. Delco, F., Sonnenberg, A.: Commonalities in the time trends of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am. J. Gastroenterol.*, 1999, 94, 2171-2176. – 4. Delco, F., Sonnenberg, A.: Exposure to risk factors for ulcerative colitis occurs during an early period of life. *Am. J. Gastroenterol.*, 1999, 94, 679-684. – 5. Eaden, J. A., Mayberry, J. F.: Colorectal cancer complicating ulcerative colitis: a review. *Am. J. Gastroenterol.*, 2000, 95, 2710-2718. – 6. Farrel, R. J., Peppercorn, M. A.: Ulcerative colitis. *Lancet*, 2002, 359, 331-340. – 7. Farrakhar, F., Swarbrick, E. T., Grace, R. H. és mtsai.: Low mortality in ulcerative colitis and Crohn's disease in three regional centers in England. *Am. J. Gastroenterol.*, 2001, 96, 501-507. – 8. Fiochi, C.: Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. *Gastroenterology*, 1998, 115, 182-205. – 9. Friedman, S., Rubin, P. H., Bodian, C. és mtsai.: Screening and surveillance colonoscopy in chronic Crohn's colitis. *Gastroenterology*, 2001, 120, 820-826. – 10. Koltzko S, Griffiths A, Corey M és mtsai: Infant feeding practices and ulcerative colitis in childhood. *BMJ*, 1991, 302, 1580-1581. – 11. Koutroubakis, I. E., Vlachonikolis, I. G., Phil, D.: Appendectomy and the development of ulcerative colitis: results of a metaanalysis of published case-control studies. *Am. J. Gastroenterology*, 2000, 95, 171-176. – 12. Lennard-Jones, J. E., Shivananda, S.: Clinical uniformity of inflammatory bowel disease at presentation and during first year of disease in the north and south Europe. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1997, 9, 353-359. – 13. Lennard-Jones, J.E.: Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1989, 24 (Suppl. 170), 2-6. – 14. Loftus, E. V., Silverstein, M. D., Sandborn, W. J. és mtsai: Ulcerative colitis in Olmsted County, Min-

nesota, 1940-93, incidence, prevalence, and survival. *Gut*, 2000, 46, 336-343. – 15. *Louis, E., Collard, A., Oger, A. F. és mtsai*: Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut*, 2001, 49, 777-782. – 16. *Nagy Gy., Minik K., Újszászy L. és mtsa.*: A gyulladá-
sós bélbetegségek epidemiológiája Borsod-Abaúj-Zemplén megyében 1963-1992. *LAM* 1994, 4, 424-430. – 17. *Niv, Y., Abuksis, G., Fraser, G. M.*: Epidemiology of Crohn's disease in Israel: a survey of Israeli Kibbutz Settlements. *Am. J. Gastroenterol.*, 1999, 94, 2961-2965. – 18. *Nordenholtz, K. E., Stowe, S. P., Stromont, J. M. és mtsai*: The cause of death in inflammatory bowel disease: a comparison of death certificates and hospital charts in Rochester, New York. *Am. J. Gastroenterol.*, 1995, 90, 927-932. – 19. *Pena, A. S.*: Genetics of inflammatory bowel disease. *Dig. Dis.*, 1998, 16, 356-363. – 20. *Podolsky, D. K.*: Inflammatory bowel disease. *NEJM*, 2002, 347, 417-428. – 21. *Price, A. B.*: Overlap in the spectrum of non-specific inflammatory bowel disease-, colitis indeterminate". *J. Clin. Pathol.*, 1978, 31, 567-577 – 22. *Prónay, G., Nagy, Gy., Újszászy, L. és mtsa.*: Inflammatory bowel disease in county Borsod, Hungary: a 20-year survey. In *Inflammatory bowel disease. Some international data and reflections.* (Szerk.: de Dombal, F., Myren, J., Bouchier, I.) Oxford University Press, Oxford., 1986, 342-346 – 23. *Shanahan, F.*: Crohn's disease. *Lancet*, 2002, 359, 62-69. – 24. *Shivananda, S., Lennard-Jones, J., Logan, R. és mtsai*: Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the Euro-

pean collaborative study on inflammatory bowel disease (EC-IBD). *Gut*, 1996, 39, 690-697 – 25. *Stewenius, J., Adnerhill, L., Ekelund, G. és mtsai*: Ulcerative colitis and indeterminate colitis in the city of Malmö, Sweden. A 25-year incidence study. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1995, 30, 38-43. – 26. *Thomas, G. A. O., Rhodes, J., Green, T. J.*: Inflammatory bowel disease and smoking – review. *Am. J. Gastroenterol.*, 1998, 93, 144-149 – 27. *Tragnone, A., Valpiani, D., Miglio, F. és mtsai*: Dietary habits as a risk factor for inflammatory bowel disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1995, 7, 47-51. – 28. *Tsianos, E. V., Masalas, C. N., Merkouropoulos, M. és mtsai*: Incidence of inflammatory bowel disease in north west Greece: rarity of Crohn's disease in an area where ulcerative colitis is common. *Gut*, 1994, 35, 369-372. – 29. *Vucelic, B., Korac, B., Sentic, M. és mtsai*: Epidemiology of Crohn's disease in Zagreb, Yugoslavia: a ten year prospective study. *Int. J. Epidemiol.*, 1991, 20, 216-220 – 30. *Vucelic, B., Korac, B., Sentic, M. és mtsai*: Ulcerative colitis in Zagreb, Yugoslavia: incidence and prevalence 1980-1989. *Int. J. Epidemiol.*, 1991, 20, 1043-1047 – 31. *Wagtmans, M. J., Verspaget, H. W., Lamers, C. B. H. W. és mtsa.*: Gender-related differences in the course of Crohn's disease. *Am. J. Gastroenterology.*, 2001, 96, 1541-1546. – 32. *Wakefield, A. J., Ekbo, A., Dhillon, A. P. és mtsai*: Crohn's disease: pathogenesis and persistent measles virus infection. *Gastroenterology*, 1995, 108, 911-916.

(Lakatos László dr., *Veszprém*, Kórház u. 1., 8200
e-mail: lakatosvmkgastro@hotmail.com)

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ könyveiből



A klinikai endokrinológia és anyagcsere-betegségek kézikönyve

Szerkesztette: Leövey András

E hiánypótló könyv átfogó képet nyújt mindazon ismeretekről és kórképekről, melyek a korszerű endokrinológia, valamint a legfontosabb anyagcsere-betegségek megértéséhez nélkülözhetetlenek. Az elméleti alapokra építkezve tárgyalja a neuroendokrin szerveződést, az élettani és genetikai tényezők szerepét, valamint az in vitro és a képalkotó diagnosztika újabb, fontos ismérveit követnek. Ez a felépítése követte az endokrinológia 14 részletes, gyakorlati jellegű fejezetének, amelyek ismertetik a gyermek- és időskor, valamint a nőgyógyászati endokrinológia sajátosságait, továbbá a szükséges műtéti megoldásokat is. Mindezeket a ma népbetegségnek számító, legfontosabb anyagcsere-betegségek (elhízás, cukorbetegség, zsír- és csontanyagcsere-zavarok) ismertetése követi. Az áttekinthetőséget és a megértést számos ábra és táblázat segíti.

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



EDNYT®

ENALAPRIL MALEAT

*Közgyógyellátottaknak
térítésmentes!*



HOSSZÚ TÁVON IS HATÉKONY! ✓



RICHTER GEDEON RT.

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.

Operatív Marketing Osztály: 431-4010, Orvostudományi Főosztály 431-5773

További részletes információt az alkalmazási előírat tartalmaz!

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

Myeloma multiplex szokásos terápiával nem befolyásolható lábszárfekély hátterében

Bagó Andrea dr.¹, Schweitzer Katalin², Kis Miklós dr.³, Fűrész József dr.²,
Vajda Adrienne dr.¹ és Baló-Banga J. Mátyás dr.¹

Magyar Honvédség Központi Honvédkórház Bőrgyógyászati Osztály
(osztályvezető főorvos: Baló-Banga J. Mátyás dr.)¹

Égés-és bőrgyógyászati Intézet Kórleletani Osztály (osztályvezető: Fűrész József dr.)²
II. Belgyógyászati Osztály (osztályvezető főorvos: Tabák Péter dr.)³

A szerzők egy recidiváló lábszárfekélyben szenvedő nőbeteg esetét ismertetik, akinél a fekély és a rossz gyógyhajlam hátterében malignus hematológiai betegség állt. Esetükben az észlelt, már újabb, többszörös recidívák nem reagáltak a korábban jó eredménnyel alkalmazott konzervatív kezelésre. A myeloma multiplex szokatlan tünete ekkor a laboratóriumi vizsgálatok során feltűnő extrém magas szérumvaszint volt, melyet feltehetően egy monoklonálisan felszaporodó paraprotein kötött. Sternumpunkciót végeztek, mely a plasmoblastok jelenlétével alátámasztotta a multiplex myeloma diagnózist. A lábszárfekély rossz gyógyhajlamát a felszaporodott kóros fehérjefrakció által fenntartott hiperviskozitás szindróma okozta. A myeloma multiplex célzott kezelése, a kóros fehérjefrakció visszaszorítása és következményeként a hiperviskozitás megszüntetése nyolc hét alatt a lábszárseb gyógyulását eredményezte. A szerzők az esetet több szempontból is különlegesnek tartják. A szokásos kezelésre nem megfelelően gyógyuló sebek esetén felmerülhet hematológiai betegség fennállása is, ezért mindenképpen indokolt az ilyen beteg részletes kivizsgálása, szükség szerint osztályos felvétellel. Nem szokványos a myeloma multiplex esetükben bemutatott megjelenési formája sem. A fekély széléről végzett szövettani vizsgálat a leggyakrabban társuló pyoderma gangraenosumot kizárta.

Kulcsszavak: ulcus cruris, myeloma multiplex, hiperviskozitás

Therapy resistant leg ulcer caused by multiple myeloma. The authors review an elderly woman suffering from leg ulcer with bad curability which was a consequence of a malignant haematologic disease. Multiple relapse of this ulcer was observed and did not react to usual conservative therapy. The only sign of multiple myeloma was the extremely high level of iron measured in the blood serum bound to a monoclonal paraprotein. Sternum aspiration was made and the sample showed presence of plasmoblasts supporting diagnosis of multiple myeloma. The poor therapeutic results were caused by hyperviscosity syndrome in consequence of the high level of the monoclonal component in the blood serum. The ulcer was cured within eight weeks by suppression of the monoclonal component and thus, elimination of hyperviscosity. This case is a special one from several points of view. Leg ulcers not reacting to usual therapy may be caused by haematologic disease thus the physician should consider this and extend examinations as well and necessarily hospitalize patient. Appearance of multiple myeloma is unusual in this case. Histology made from the skin excised from the periphery of the wound has not showed signs of pyoderma gangrenosum, which is known mostly being associated with multiple myeloma.

Key words: leg ulcer, multiple myeloma, hyperviscosity

Az ulcus cruris Magyarországon népbetegség. Gyakoriságát 2–3%-ra tehetjük (1). A hazánkban tapasztalt előfordulási gyakoriság jól korrelál a nemzetközi adatokkal (3). A legtöbb lábszárfekély vénás vagy artériás eredetű (85%). Ezen belül 65% a tisztán vénás, 10% tisztán artériás és 10% a kevert, tehát artériás és vénás eredetű lábszárseb. Az úgynevezett diabetikus láb szindróma részjelenségeként kialakult ulcus cruris aránya 5%-ra tehető. E közleményben saját esetünk különlegességét kívánjuk hangsúlyozni.

Esetismertetés

76 éves nőbetegét 2001 novemberében vettük fel ismételten osztályunkra gyorsan progrediáló lábszárfekély miatt.

Anamnézis

1965-ben gerincpanaszok miatt laminectomia történt. 1975. óta ismert hypertonia miatt folyamatosan kezelik.

1975-ben analgetikum szedése kapcsán leukopenia lépett fel. 1986-ban jobb szemét üvegtesti vérzés kapcsán enucleálták. 1986-ban diabetes mellitust fedeztek fel. 1994. óta áll angiológiai gondozás alatt egyrészt diabetes talaján kialakult microangiopathia, másrészt az alsó végtagon bal oldalon infrapoplitealis elhelyezkedő körülírt verőérszűkület miatt. 1995-ben állították inzulinra. A 2000. év óta több alkalommal feküdt osztályunkon recidiváló lábszárfekély miatt, amikor a fekély és a rossz gyógyhajlam hátterében artériás keringési zavart és diabeteses micro- illetve macroangiopathiát vélelmeztünk. A sebek nagyon jól reagáltak a szokásos konzervatív kezelésre, és 3–5 hónap leforgása alatt többször is begyógyultak a helyi kezelés és keringésjavító infúziók hatására.

Fizikális státus

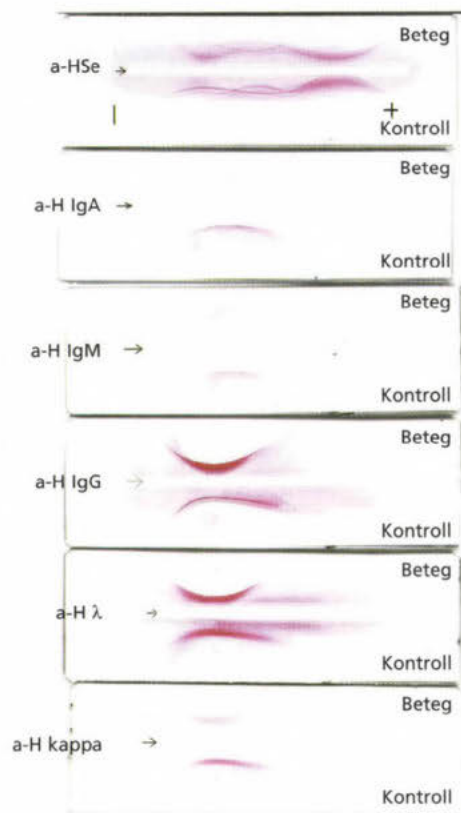
Túlsúlyos nőbeteg, aki a jobb oldalon műszemet visel. A jobb lábszár alsó harmad medialis oldalára lokalizálódó újabb seb miatt került felvételre. A seb 28 × 20 mm nagyságú, szabálytalan alakú, a széle éles, a sebalapon részben necroticus, részben purulens váladék volt látható. A seb környéke erősen gyulladt (1. ábra). A bőrelváltozást általános tünetek, láz, lymphadenomegalia nem kísérték. Az arteria dorsalis pedis csak gyengén tapintható. Az érintett lábszáron I. fokú, reverzibilis nyirokødemát is láttunk. A beteg erőnléte, általános állapota a korábban megszokottnál szubjektív megítélés szerint rosszabb volt. Belgyógyászati státusa a korának és az ismert társuló betegségeknek megfelelő.



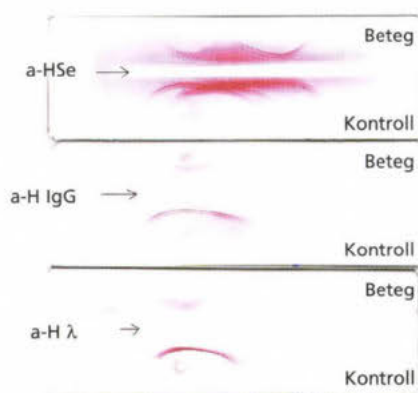
1. ábra: A kórházi felvétel napján készített (A) és a gyógyult állapotot rögzítő fotó (B)

Laboratóriumi vizsgálatok

Normochrom, normocytás anaemia, erősen gyorsult süllýedés, pozitív CRP, beszűkült vesefunkciós értékek, emelkedett szérúmøsszfehérje, extrém magas szérúmavasszint (135 $\mu\text{mol/l}$), a vizeletben opaleszkáló fehérje és az üledékben hyalincilinderek emelendők ki az első rutin vizsgálatból. A kiemelkedően magas vasszint okát kutatva először mérgezésre gondoltunk, de a vörösvértetekben basophil punctatio nem volt látható. A TVK a normális tartomány felső határán (66 $\mu\text{mol/l}$), a transferrinszint mérsékelten csökkent (1,94 g/l), a ferritinszint jelentősen emelkedett (234 ng/ml) volt. Ezt követően arra gondoltunk, hogy a vérben a vasat valamilyen fehérje köti. Immunelektroforézist végeztünk. A szérumban emelkedett IgG-értéket találtunk, melynek a sávja torzult (2. ábra).



2. ábra: Szérúm immunelektroforézis

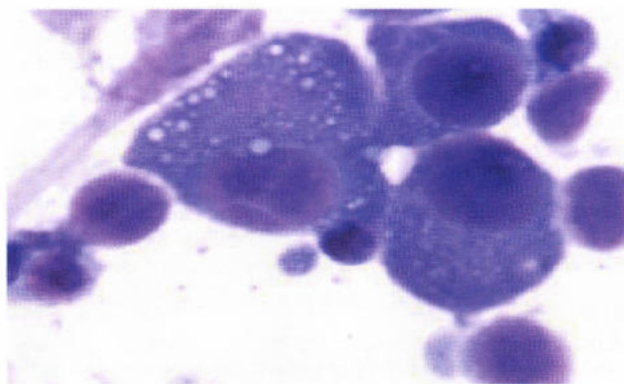


3. ábra: Vizelet immunelektroforézis

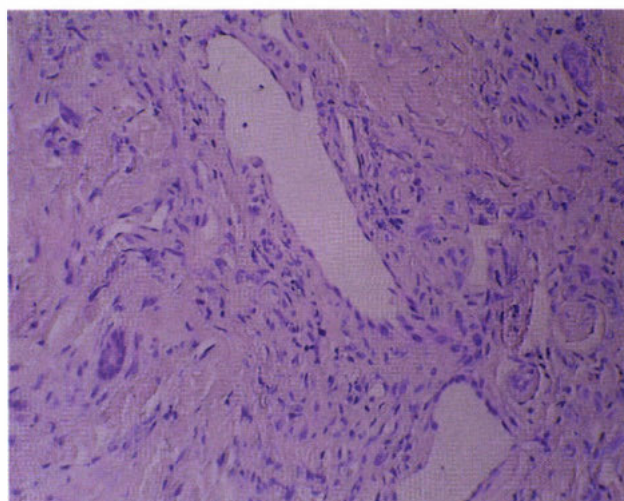
A vizeletben polivalens antiszérúm használatakor albumin, globulin precipitációs ív volt látható. Specifikus antiszérúm használva IgG-t és λ -láncot detektáltunk (3. ábra). A felmerült monoklonalitás gyanúja miatt mennyiségi (Turbox módszer, Finnorion) IgA-, IgM-, IgG-meghatározást végeztünk. A szérumban az IgG erősen emelkedett, míg az IgA, IgM a mérési határ alatt volt. Immunfixációval (Binding Site) IgG- λ -t termelő monoklonális proliferációt mutattunk ki. Emellett emelkedett β_2 mikroglobulin-szintet észleltünk. A terápia során mért laboratóriumi eredményeket és ezek későbbi változásait az 1. táblázatban mutatjuk be.

További vizsgálatok

Ezen labor leletek birtokában 2001. decemberében sternumpunkciót végeztünk, a csontvelői kenetben nagyszámú plazmasejt, sok kóros alak volt látható (4. ábra). Multiplex myeloma diagnózist állítottunk fel. Röntgenvizsgálattal a csontokban kóros eltérést nem találtunk. Indokoltan tartottuk biopszia és szövettani vizsgálat végzését a szokatlan fekélymorfológia miatt. Klinikailag pyoderma gangraenosum és amyloidosis egyaránt felmerült. A histológiai preparátumban a kötőszöveti résekben a kiserek felszaporodása, az endothelsejtek duzzanata, perivascularisan mononuclearis lob látható (krónikus aspecifikus gyulladás). Vasculitisre utaló jel nincs. PAS-reakció is végeztünk, a bazális laminák épek voltak. Kongóval amyloid nem volt kimutatható (5. ábra).



4. ábra: Kóros myeloma-sejtek a sternumpunkciós mintából készített kenetben



5. ábra: A fekélyszélből vett minta szövettani képe (HE × 200)

Kórlefolyás

A klinikai kép alapján a beteg hospitalizációjának kezdetén megkezdtük a lábszárseb korábban megszokott ellátását. A fekély és a rossz gyógyhajlam hátterében artériás keringési zavar szerepét feltételeztük, ezért értágító infúziók adásával egészítettük ki a lokális sebkezelést (kémiai debridement-t követő hámosítás). Feltűnő volt, hogy ezen

1. táblázat: A myeloma multiplexben jellemző laboratóriumi paraméterek változása a kezelés hatására

Laboratóriumi paraméter	Kezelés előtt	Kezelés után
Anaemia: Vvt.-szám (T/l)	3,28	4,54
Hgb (g/l)	91	123
Szérumvas ($\mu\text{mol/l}$)	135	19,6
Vérviszkozitás (mPAs)	4,41	3,64
Plazmaviszkozitás (mPAs)	1,92	1,21
Szérumösszehérje (g/l)	97,3	80,4
IgG (g/l)	45	35
Béta ₂ -mikroglobulin ($\mu\text{g/l}$)	11,18	7,75

vvt = vörösvértest; Hb = hemoglobin

kezelés ellenére a seb progrediált. Mikor a multiplex myeloma diagnózist felállítottuk, még mindig nyitva maradt a kérdés: hogyan befolyásolja a myeloma a sebgyógyulást. A vér- és a plazmaviszkozitás mérése adott választ: mérsékelten emelkedett vér- és erősen emelkedett plazmaviszkozitást találtunk. Az anamnézisben leírt verőérszűkület miatti rossz keringést jelentősen tovább rontották ezen viszkozitási paraméterek. A myeloma multiplex kezelése során a sebgyógyulás üteme mindvégig jól korrelált a viszkozitási viszonyok javulásával (1. táblázat).

Kezelés

Az anaemia miatt a beteg kezelését erythropoetin adásával kezdtük (2). Két hétig heti 3-szor 10 000 NE NeoRecormont kapott, majd a hemoglobinszint javulását követően ezt egy hónapig $2 \times 10\,000$ NE-gel folytattuk. Ez jelentősen javított a beteg általános erőnlétén, de mivel az alapbetegséget nem gyógyította és a viszkozitási viszonyokat nem befolyásolta jelentősen, így a lábszárseb sem gyógyult kielégítően a kezelés ezen szakaszában. A várt eredményt a kóros fehérjefrakció eltávolítása hozta.

A beteg négy alkalommal részesült plazmaferézisben (5). Dideco BT 798-as gyártmányú Viva Cell készülékkel az átlagos vérvolumen-feldolgozás 118 ml/tskg, az átlagos eltávolított plazma mennyisége 68 ml/tskg volt. ACDA-A antikoaguláns felhasználásával pótfolyadékként 5% humán albumin/0,9% NaCl oldatot alkalmaztunk. Ezen előkészítést követően hathetes szünettel négy egymást követő napon 10 mg Alkerant kapott összesen két alkalommal. A lábszárfekély gyógyhajlama mindvégig szoros korrelációt mutatott a plazmaviszkozitási paraméterekkel. A kóros fehérjefrakció visszaszorítása, a plazmaviszkozitás jelentős csökkentése hatására a lábszárseb meggyógyult (1. ábra).

Megbeszélés

Az ulcus cruris hazánkban tapasztalt előfordulási gyakorisága jól korrelál a nemzetközi adatokkal (3). A legtöbb lábszárfekély vénás vagy artériás eredetű (85%). Ezen belül 65% a tisztán vénás, 10% a tisztán artériás és 10% a kevert, tehát artériás és vénás eredetű lábszárseb. Az úgynevezett diabetikus láb szindróma részjelenségeként kialakult ulcus cruris aránya 5%-ra tehető. A fennmaradó 10%-ot, a ritka csoportba tartozó etiológiájú sebeket a 2. táblázatban foglaljuk össze.

2. táblázat: Ritka etiológiai tényezők lábszárfekélyben

Bördaganatok
Trauma
Infekciók
Angiodysplasia
Vasculitis
Pyoderma gangraenosum
Koleszterinembolisatio
Livedo reticularis
Antifoszfolipid-antitest szindróma
Cumarin necrosis
Veseelégtelenség
Necrobiosos lipoidica
Panniculitisek
Haematológiai betegségek
Autoimmun betegségek

3. táblázat: Myeloma multiplexben leírt dermatosisok (a myelomák mintegy 20%-ában) (%)

Ecchymosis	10
Extramedullaris plasmocytomák	4
Amyloidosis	2
Pyoderma gangrenosum	1
Leucocytaclasticus vasculitis	1

A multiplex myeloma, hiperviszkozitás talaján kialakult, esetünkben leírt lábszársebre nem találtunk utalást az irodalomban. A multiplex myeloma nem tekinthető gyakori betegségnek. 2002-es nemzetközi irodalmi adatok szerint Európában az incidencia 2,5–3/100 000-re tehető. Az összes rosszindulatú betegség 1%-a, a hematológiai malignitások 10%-a myeloma multiplex (6). A myeloma multiplexben eddig közölt bőrtüneteket a 3. táblázatban mutatjuk be (4). Leggyakoribb az ecchymosis előfordulása, thrombopenia nélkül (10%). Az extramedullaris plasmocytomák gyakorisága a bőrön 4%. Biopsziával 1%-ban mutattak ki amyloidosist, és kevesebb mint 1% volt a pyoderma gangraenosum és a leucocytaclasticus vasculitisek száma. Feltételezésünk

szerint a fekélykeletkezés és a rossz gyógyhajlam hátterében a kóros plazmasejtek által termelt monoklonális gamma-globulin által fenntartott tartósan magas plazmaviszkozitás játszotta a fő szerepet. Ennek indirekt bizonyítéka, hogy megfigyelésünk során, a myeloma érdemi kezelését, a pontosan monitorozott myelomaparaméterek javulását szorosan követte a lábszárseb gyógyulása. Betegünk közel egy éve tünetmentes.

Esetünkkel a myeloma multiplexben eddig leírt bőrmánifestációk újabb, más gyakori bőrbetegséggel lehetséges összefüggéssel bővítettük. Szeretnénk ezzel felhívni a figyelmet a beteg részletes kivizsgálásának fontosságára szokatlan morfológiájú, rossz gyógyhajlamot mutató lábszárseb esetén, még akkor is, ha a háttérben esetleg egy jól megfogható, gyakori alapterület áll, mint esetünkben az artériás keringési zavar. A myeloma multiplex szegényes klinikai tünetei mellett (enyhe fáradékonyság) a laboratóriumi vizsgálati eredmények pontos elemzése vezetett el végül a helyes diagnózishoz és a sikeres kezeléshez.

A szerzők köszönetet mondanak az Országos Vérellátó Központ Apheresis Osztályának, dr. Kalász László osztályvezető főorvosnak.

IRODALOM: 1. Baló-Banga J. M., Bagó A., Juhász Zs.: A különböző aetiológiájú lábszárfekélyek recidíváinak gyakoriságát befolyásoló tényezők. *Érbetegség*, 2001, 4, 119-127. – 2. Ciepluch, H., Zaucha, J. M., Lysiak-Szydłowska, W. és mtsa: The level of erythropoietin in patients with anaemia and myeloma multiplex treated with erythropoietin. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 1995, 94, 153-158. – 3. Hafner, J.: Differential ulcer cruris Diagnosis. *Ther. Umsch.*, 1998, 55, 632-642. – 4. Kois, J. M., Sexton, F. M., Lookingbill D. P.: Cutaneous manifestations of multiple myeloma. *Arch. Dermatol.*, 1991, 127, 69-74. – 5. Neubauer, R. L., Morris, G. G.: Plasmapheresis: first year experience at Humana Hospital-Alaska. *Alaska Med.*, 1990, 32, 138-40. – 6. Rajkumar, S. V., Gertz, M. A., Kyle, R. A. és mtsai: Current Therapy for Multiple Myeloma. *Mayo Clin. Proc.*, 2002, 77, 813-822.

(Bagó Andrea dr., Budapest, Pf. 1. 1553)

Kórházak, egészségügyi intézmények, tudományos társaságok

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

15 sor terjedelmig
térítésmentesen közöljük
az Orvosi Hetilap előfizetői részére.

A pályázati hirdetések ugyancsak térítésmentesek, 10 sor terjedelmig.

A funkcionális dyspepsia kezelése

Lonovics János dr.

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. sz. Belgyógyászati Klinika
(igazgató: Lonovics János dr.)

A funkcionális dyspepsia a funkcionális gastroenterológiai kórképek sorába tartozó klinikai entitás, amelyben a dyspepsia tünetcsoport – *étkezést követő, a has felső részére lokalizálódó fájdalom vagy diszkomfort, korai teltségérzés, puffadás, émelygés, hányinger* – hátterében organikus eltérés nem mutatható ki. Amennyiben a dyspepsia tünetcsoport hátterében organikus betegség áll, organikus eredetű dyspepsiáról beszélünk.

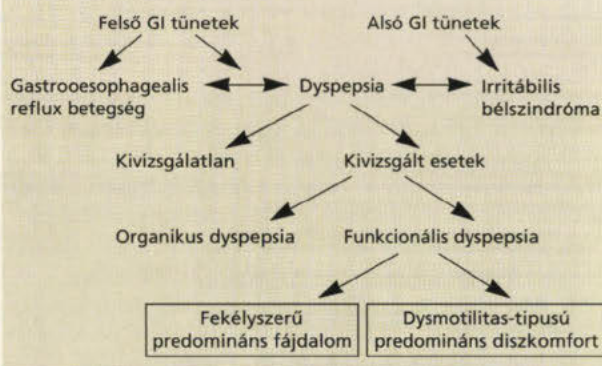
Klasszifikáció

A funkcionális dyspepsia kórkép a predomináns tünetek alapján etiopatogenetikai és terápiás szempontból is fontos két jellegzetes alcsoportra osztható: 1. *Fekélyszerű dyspepsia* alcsoport (korábban nem fekélyes dyspepsiának hívták, nemzetközi rövidítése NUD volt). Predomináns tünetek: fekélyszerű, epigastriális éhségfájdalom, amely étkezésre, antacida- vagy szekréciógátló kezelésre mérséklődik vagy szűnik. 2. *Dysmotilitás-típusú dyspepsia* alcsoport. Predomináns tünetek: felhasi diszkomfort, amely leggyakrabban korai teltségérzésben, puffadásérzésben, émelygésben, hányingerben nyilvánul meg. A panaszok étkezésre fokozódnak, prokinetikum adásra mérséklődnek vagy szűnnek. Az is ismeretes, hogy az esetek egy jelentős részében a predomináns tünetek nagyfokú átfedései miatt ilyen tiszta disztinkció, azaz alcsoport-kategorizáció nem valószínűsíthető meg. Ezek képezik a funkcionális dyspepsia ún. *kevert* típusait.

Epidemiológia

A dyspepsiás tünetcsoport gyakorisága rendkívül magas az egész világon. A prevalencia hazánkban csak becslhető, mivel pontos statisztikai adatok nem állnak rendelkezésre. Nyugati közlések alapján a dyspepsiás tünetekben szenvedő betegek száma a populáció 25–50%-ára tehető, az USA-ban és Skóciában 25%, Dániában 34%, Angliában 41%-os előfordulási arányról számoltak be. Egy hazai felmérés alapján a gastroenterológiai szakrendelésen megjelent betegek 52%-a számolt be több mint egy hónapja fennálló dyspepsiás panaszokról, a kivizsgálás során a betegcsoport 31,6%-a bizonyult tisztán funkcionális dyspepsiás betegnek. A funkcionális dyspepsia gastroenterológiai kórképeken belüli helyét az 1. táblázat tünteti fel. A tájékoztató jellegű hazai adatok is jól jelzik, hogy extrém

1. táblázat: A funkcionális dyspepsia tünetcsoport helye a gastrointesztinális kórképek között



számú betegről van szó, amely diagnosztikus és terápiás szempontból tetemes mértékű direkt és indirekt finanszírozási terhet ró az egészségügyi ellátásra.

Etiopatogenezis

A funkcionális dyspepsia etiopatogenezise komplex és sok részletében feltáratlan. A tünetképződésben a szenzoafferens pályák hiperszenzitizációja és hiperalgégiája, valamint a központi idegrendszer percepciók abnormalitásai játszanak fontos szerepet. A tünetkiváltó triggererek közül a gyomorsav és a különböző motilitási zavarok (kóros akkomodáció, antroduodenalis diszfunkció, lassult gyomorürülés) emelhetők ki. Tüneterősítő tényezőkként a legkülönbözőbb stressz-situációk és környezeti tényezők szerepelhetnek.

Diagnózis

A diagnózis felállítása a tünetek helyes értékelése és az organikus betegségek kizárása alapján történik. Fontos azonban a fenti két tevékenység arányának helyes megválasztása. A funkcionális kórképek diagnosztikájában előtérbe került az ún. *pozitív megközelítésű diagnosztikus szemlélet*, amelynek lényege, hogy a beteg környezetét jól ismerő orvos a jellegzetes és aránylag hosszú ideje (12 hét)

fennálló tünetcsoport alapján, néhány alapvizsgálat (fizikális vizsgálat, alapvető laboratóriumi tesztek, hasi ultrahangvizsgálat, esetleg gastroscopia) elvégzését követően nagy biztonsággal felállíthatja a funkcionális dyspepsia diagnózisát és ennek alapján empirikus terápiát kezdeményez. Fontos kiemelni, hogy a 45 év alatti életkor, régóta fennálló, gyakorlatilag változatlan panaszok, jó étvágy és megtartott testsúly, rosszindulatú daganat vonatkozásában negatív családi anamnézis és negatív fizikális status a funkcionális dyspepsia diagnózisát támogatja.

Terápia

A terápia megválasztásában a *diéta* hatásossága tudományosan nem bizonyított. Fekélyszerű dyspepsiában a savszekréciót fokozó szerek kerülése, dysmotilitás-típusú dyspepsiában a gyakori, alacsony zsírtartalmú étkezés ajánlott.

Mint minden funkcionális gasztroenterológiai kórképben, így funkcionális dyspepsiás betegek esetén is a gyógyszeres terápia elkezdése előtt fontos a beteg megnyugtatása olyan vonatkozásban, hogy nincs súlyos szervi betegsége, hanem egy, a szakemberek által jól ismert tünetcsoportról van szó, amely a modern medicina eszközeivel jól kezelhető.

Az *antacidák* a gyakran alkalmazott szerek közé tartoznak, tünetcsökkentő hatásuk inkább fekélyszerű dyspepsiában érvényesül, a kontrollált klinikai vizsgálatok alapján azonban nem bizonyultak hatásosabbnak a placebokezelésnél.

A *szekréciógátlók* közül mind a *H₂-receptor-blokkolók* (ranitidin, famotidin, nizatidin), mind a *protonpumpagátlók* (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, esomeprazol, rabeprazol) – hatásosabbnak bizonyultak a placebónál a fekélyszerű dyspepsia alcsoportban, míg a dysmotilitás-típusú dyspepsiás panaszokat lényegesen nem befolyásolták (2. táblázat). Az empirikus kezelés időtartama 2–4 hét, a kezelés sikeres válasz esetén tartósan folytatható.

A *prokinetikumok* (cisaprid, domperidon, metoclopramid) dysmotilitás-típusú dyspepsiában bizo-

2. táblázat: Terápiás ajánlás fekélyszerű dyspepsia eseteiben

Elsősorban H ₂ -receptor-antagonisták	Másodsorban protonpumpagátlók
napi 1 × vagy 2 × dózisban Ranitidin 150 vagy 300 mg Famotidin 20 vagy 40 mg Nizatidin 150 vagy 300 mg	napi 1/2 × vagy 1 × dózisban Omeprazol 10 vagy 20 mg Pantoprazol 20 vagy 40 mg Lansoprazol 15 vagy 30 mg Esomeprazol 20 mg Rabeprazol 20 mg

3. táblázat: Terápiás ajánlás dysmotilitás-típusú dyspepsia eseteiben

Elsősorban	Másodsorban
Cisaprid 3 × 5 mg vagy 3 × 10 mg	Domperidon 3 × 10 mg Metoclopramid 3 × 10 mg

4. táblázat: Terápiás ajánlás funkcionális dyspepsia kevert eseteiben

Elsősorban	Másodsorban
H ₂ -receptor-antagonista + prokinetikum	Protonpumpagátló + prokinetikum

nyultak hatékonyabbnak a placebokezelésnél. A klinikai tünetek mérséklődésében, cisaprid esetén, a gyomorürülés fokozása mellett a fundus akkomodációjára kifejtett kedvező hatásnak is szerepe van (3. táblázat). Természetesen a kezelés során ügyelni kell a potenciális kardiológiai mellékhatásokra, amelyek az indikáció gondos mérlegelésével, az adekvát dózisok alkalmazásával biztonságosan elkerülhetők.

A funkcionális dyspepsia kevert eseteiben szükség lehet a szekréciógátló és a prokinetikus kezelés együttes alkalmazására, amelynek során akár a H₂-receptor-antagonisták, akár a protonpumpagátlók kombinálhatók prokinetikumokkal (4. táblázat).

5. táblázat: Terápiás ajánlás H. pylori-pozitivitással társuló funkcionális dyspepsia eseteiben

PPI alapú „hármass kezelés” 1 hétig	RBC alapú „hármass kezelés” 1 hétig
PPI 2 × + AMO 2 × 1000 mg + CLA 2 × 500 mg	RBC 2 × + AMO 2 × 1000 mg + CLA 2 × 500 mg
PPI 2 × + CLA 2 × 500 mg + MET 2 × 500 mg	RBC 2 × + CLA 2 × 500 mg + MET 2 × 500 mg

PPI = protonpumpagátló; RBC = ranitidin bizmutcitrát; AMO = amoxicillin; CLA = clarithromycin; MET = metronidazol

A *Helicobacter pylori*-eradikáció a fekélyszerű dyspepsiás tüneteket az esetek egy részében mérsékelheti, a hatások azonban eléggé alacsony és kiszámíthatatlan: nagy statisztikai adatok alapján 14–15 kezelt betegből egy reagál a kezelésre. Ennek ellenére *Helicobacter pylori*-pozitivitás esetén az eradikációs kezelést célszerű elvégezni, különösen a beteg kérése esetén. Az eradikációs kezelés ma elfogadott elsővonalbeli módszereit az 5. táblázat részletezi.

A funkcionális dyspepsia patogenezisének egyre jobb megismerése folyamatosan újabb terápiás lehetőségeket tárt fel, amelyek közül a gyomorfundus akkomodációját javító 5-HT_{1P} (5-hidroxi-triptamin-1-foszfat) agonista sumatriptánnal, a parciális 5-HT₄-agonista tegaseroddal, a visceralis hiperszenzitivitást csökkentő 5-HT₃-receptor-antagonista alosetronnal és az ún. „fájdalom kapu” működésében szerepet játszó mediátorok szintjét mérséklő antidepresszánsokkal folynak ígéretes klinikai vizsgálatok.

A funkcionális dyspepsia kezelésében a további teendők az empirikus terápia hatékonyságától függenek: jól reagáló esetekben a megkezdett terápia a családorvos kontrollja mellett folytatható. Nem reagáló esetekben a diagnózis felülvizsgálendő, gasztroenterológiai szakvizsgálat szükséges.

(Lonovics János dr., Szeged, Pf. 469. 6701
e-mail: lon@in1st.szote.u-szeged.hu)

Belgyógyászat

Az iatrogén aneurysma spurium nem sebészi terápiája. Göрге, G., Kunz, T., Kirstein, M. (Med. Klinik II., Klinikum Saarbrücken, Németország): Dtsch. J. Med. Wchr. 2003, 28, 36-40.

Mivel Németországban évente fél millió invazív cardiovascularis vizsgálat történik, több esetben artériás punkcióval a lágyékhajlatban és szövödményei nem elhanyagolhatók, a probléma valóban aktuális, hiszen évente több ezer beteget kell *aneurysma spurium* miatt megoperálni, aminek a szövödményeivel számolni kell.

Az aneurysma spurium a valódival szemben nem jár együtt az érfal kiboltosulásával, mivel zsákszerű haematomának felel meg, ami az eredeti véredénnyel (artériával) közlekedik. Mivel ez a csatorna nyitott, az állandó beáramlás következtében a véralvadék nagyobbodik. A rizikófaktorok közül elsősorban antikoaguláns terápia, thrombocytáaggregációt gátló kezelés említendő. Nőkben és magasabb életkorban gyakoribb, ezenfelül a nagyon alacsony, vagy magas testtömegindex, nagy lumenű artériás zsilib és artériás hypertonia a további rizikófaktorok. Ezeket felül számításba kell venni a hibás technikát, a beavatkozást követő elégtelen kompressziót. Annak ellenére, hogy újabb és kisebb zsilibeket alkalmaznak, a helyzet változatlan, aminek egyrészt az invazívabb beavatkozás az oka. Másik ok a növekvő számú beteg periintervencionális terápiája thrombocytáaggregációt gátló szerekkel, melyeket heparinnal kombinálnak. Tekintettel arra, hogy cardiovascularis betegségekben az alvadésgátlásra folytatólagosan van szükség, érthető, hogy ezt nem lehet megszakítani.

Az aneurysma spurium tulajdonképpen a kompressziós kötés eltávolítása után ismerhető fel. Vezető tünet a punkció felett hallható zörejt, tapintható pulzációval. Gyakori a haematoma, ami nyomásérzékeny. A klinikai vizsgálat szenzitivitása 77-92%, specificitása 93%. Differenciáldiagnosztikai szempontból perifériás artériás occlu-

sio, arteriovenosus fistula v. kiterjedt haematoma jön szóba, melyek kombinálódhatnak; infekció rendszerint késői szövödmény. A klinikai tünetek jóllehet felvetik a gyanút, de nem igazolják, ezért *képpalkotó* diagnosztikára mindenképpen szükség van (kétdimenziós UH, színkódolt Doppler). A duplex szonográfia szenzitivitása 83-98%, specificitása 98-100%.

Mi a teendő? Egészen kicsi, fájdalomtalan, klinikai tüneteket nem okozó aneurysma spurium esetében jogos a várakozó álláspont, ha a beteg nem szed alvadás- v. thrombocytáaggregációt gátló szereket, mivel néhány nap, vagy hét elteltével a közlekedő cső spontán záródik. Ha ez a csatorna hosszú, akkor viszont kicsi az esélye a spontán záródásnak.

A sebészeti beavatkozás gyors és effektív, viszont invazív, a seb gyógyulása pedig együtt járhat hegképződéssel, ami megnehezíti a további punkciókat, vagy műtéteket. A műtét indikációja gyakorlatilag pontosan körvonalazott. Az eredmények ekkor a legjobbak, ha erre korán kerül sor. A mortalitás 0-7,5%, ami nem a műtét direkt lokális komplikációjának a következménye. Rendszerint nagy rizikójú cardiovascularis betegeknél kell vele számolni, amiben az is közrejátszik, hogy ilyenkor az alvadésgátló terápiát szüneteltetni kell.

A nem sebészi, vagy konzervatív terápia újabb punkció esetén történhet ballonkompresszióval az aneurysmanyakra, szelektív trombininjekcióval az artériába, vagy fémstentek beültetésével, aminek újabb változatai ismertek - dacronbevonattal (ún. geoverter stent). Ezek a beavatkozások valóban effektívek, ha az aneurysma valamilyen okból nem hozzáférhető.

A kompressziós terápiában áttörést hozott a 90-es években publikált beavatkozás UH-kontrollal együtt, mégpedig kompressziós kapcsolattal. Ennek az volt a lényege, hogy az aneurysmazsákkal közlekedő járatot lekötötték. A kompressziós pont UH-al vezérelve optimalizálható, amit a közlemény tematikus ábráján szemléltetnek. Alternatív módon, kisebb aneurysmákban maga a zsák is komprimálható, de ugyanez elvégezhető a járatra és az eredeti artériára kifejtett kompresszióval is. Stasis kö-

vetkeztében a zsákban legtöbbször alvadék képződik. Maga a kompresszió 30-120 percig tart, majd 12-24 órára nyomóköteést raknak fel. Antikoagulálás nélkül az effektivitási ráta 80%. Viszont még hiányoznak prospektív, nagy beteganyagon végzett vizsgálatok nagy aneurysmákban, kiterjedt haematomával. Ez az oka annak, hogy a betegek 10-20%-ában nem kerül sor kompresszióra.

A thromboemboliás komplikációs ráta elméletileg magas, különösen akkor, ha a kompressziós kötés felhelyezése után nem adnak heparint. Kétes értelmű a kompressziós terápia azokban az esetekben, ha az aneurysma arteriovenosus fistulával együtt fordul elő. Ilyenkor mind a kettőt el kell zárni, viszont az eredmények nem olyan jók, mint izolált aneurysma spuriumban. A kompressziós terápia kontraindikált erős fájdalmak esetében, ha az aneurysma növekszik, a vénás elfolyás akadályozott, továbbá, ha artériás ishaemia, infekciók, neurológiai szövödmények állnak fent. Mielőbbi műtetre van ilyenkor szükség. Ennek ellenére nem világos, miképpen kell a beteget akkor kezelni, ha a kompressziós terápia eredménytelen. A betegek egy részében viszont ilyenkor elzáródik az aneurysma. A beavatkozás időigényes, gyakran fájdalmas és hosszabb intenzív tartózkodással jár együtt.

Az utóbbi években hatástalan kompressziós kezelés esetében, de akár primer terápia formájában, effektívnek mutatkozott a *percutan trombininjekció*. Míg kompresszióval stasis miatt alvad meg a vér, addig az injekció beadásával aktiválódik az alvadási kaszkád, amiben a trombinnek kulcsszerepe van. Legelőször a trombin röntgenkontrollal fecskendezték be. Legújabban UH-kontrolláltan végzik oly módon, hogy az injekció során az aneurysmazsákokat ballonkaterrel zárják, és közvetlenül kerül trombin beadására sor a zsákba. Átlagosan 69, 100 esetből ezzel a módszerrel alvadás hozható létre, amihez 50-2000 E trombin elég. Sikeres beavatkozás után kompressziós kötésre tovább már nincs szükség.

Mindeddig nem történt randomizált összehasonlító vizsgálat a kompressziós módszer és a trombininjek-

ció között, az utóbbi azonban úgy tűnik, hogy effektívebb.

Kitérve a mellékhatásokra, mindaddig egyetlen anaphylaxiás reakció észlelték bovin trombin beadása után. Perifériás emboliás szövődményeket is közöltek, melyek azonban embolectomiával, vagy thrombolysis-sel gyógyíthatók. Ritkán az eredeti érszakaszban is fordulhat elő thrombus.

Nem javasolják a trombin injekcióját, ha a közlekedő járat tág, például sebészeti beavatkozások után és arteriovenosus fistulánál, mivel a vénás trombininjekció szövődményeket okozhat. Hivatkoznak egy vizsgálatra, ahol 120 eset közül 12-ben antitestek keletkeztek, amelyek ismételt beadás után akár nyolcszorosa növekszenek. Trombin topikus alkalmazása esetében az IgM és az IgG emelkedik, utóbbi viszont 8 hónap után a maximális érték 5%-ára csökkent, az előbbi pedig nem lehetett kimutatni. Human trombin után nem észleltek keresztreakciót, de ismételt beadása után vérzéseket írtak le.

A végső megítéléshez hiányoznak a nagy számú betegen végzett prospektív vizsgálatok. Óvatosság ajánlatos, ha a beteg egyszer már kapott bovin trombin. Elképzelhető, hogy géntechnológiailag előállított trombin rövidesen rendelkezésre áll.

Bán András dr.

Iványi János dr.

Diagnosztikai kérdések

Ízületi fájdalmak és sárgaság. Tschopp, S., Brücker, R. (Dept. of Intern. Med., Cantonal Hosp. Sursee-Wolhusen, CH-6110 Wolhusen, Svájc): Lancet, 2003, 361, 750.

A két svájci szerző egy 27 éves nőbeteg kórrajzának ismertetése során tér ki azokra a nehézségekre, amelyek a végleges diagnózis felállításában problémát okoztak.

A beteg 2001 júliusában jelentkezett tíz hetes kétoldali ízületi lokalizációjú gyulladással panaszokkal felvételre. A polyarthritist hirtelen kezdődött, a reggeli merevség 4 órán át tartott. A háziorvos napi 50 mg prednisonnal és 2 × 25 mg rofecoxibbal kezdte a kezelést, és erre jelentős javulás következett. Amint azonban a gyógyszer adagját csökkentették, az ízületi panaszok ismét megjelentek. A családi előzmény reumatológiai és bőrgyógyászati betegségeket tekintve negatív. Szexuális partnere fél éve van.

Vizsgálattal a jobb csípő- és térdízület enyhe synovitisén kívül más eltér-

ést nem találtak, májmegnagyobbodást vagy sárgaságot nem észleltek. A laboratóriumi leletek közül feltűnt az *aminotranszferáz enzimek emelkedése* normális bilirubinszint mellett. A további analízis *hepatitis B-infekciót* bizonyított. HIV és Parvovírus irányában a szerológiai vizsgálatok negatívak voltak. Ekkor a szteroidkezelést befejezték, csak a rofecoxibterápia ment tovább. 1 hónap múlva már nem voltak ízületi panaszok, de a *májenzimek tovább emelkedtek*, és sárgaság is megjelent. Újabb 2 hónappal később az enzimek normálissá váltak, és a HBs-antigén pozitivitása is jelentős csökkenést mutatott.

A vizsgálati adatok és a kórlefejtés tehát azt mutatta, hogy a betegnek tulajdonképpen hepatitis B-infekciója volt, amelyet ízületi gyulladással jelesek előztek meg. Arthralgiák általában 10–25%-ban fordulnak elő heveny hepatitis B-infekció esetén. Jelen esetben azonban a végleges diagnózist – noha az aminotranszferáz enzimek kezdetben is már emelkedtek voltak – nehezítette a szteroidkezelés, és mintegy elnyújtotta az icterus előtti fázist.

Az eset tanulsága az, hogy a hepatitis B-infekcióra heveny polyarthritist során is gondolni kell, és ilyenkor szükségtelen a szteroid- vagy methotrexate-kezelés, mert ezek prolongálják az icterus előtti fázist.

Lábujjfekélyek. Coury, F. és mtsai (Rousset H. = Serv. de Med. Intern., Centre Hospitalier Lyon-Sud, F 69495 Pierre Benite Cedex, Franciaország): Lancet, 2003, 361, 486.

A lábujjakon kialakuló fekélyek komoly diagnosztikai problémát okozhatnak, s megoldásukban igen körültekintően kell eljárni.

A lyoni szerzők egy ilyen problematikus eset leírásával hívják fel a figyelmet a nehézségekre. 64 éves férfiről van szó, aki hosszabb időn át élt Algériában, és a szerzők intézetében azzal jelentkezett, hogy néhány hónapja vérzik a szája, 12 kg-ot fogyott és lábujjain 3 hónapja nem gyógyuló fekélyek vannak. Érendszere már eléggé érintett, mert 1 évvel korábban bilaterális aortofemorális bypassműtéten esett át. Erős dohányos és alkoholt rendszeresen fogyasztó beteg. Jelen felvétele előtt 1 évvel a fogíny és szápadfekélyek, valamint hepatitis tisztázására került intézetbe, a fogínyfekélyből vett biopsziás minta vizsgálata nem specifikus gyulladással jelesekre utalt. További vizsgálatok akkor nem történtek.

Jelenlegi felvétele során hepatosplenomegaliát, hónalji nyirokcsomómegnagyobbodást, fogínyén, lábujjain és anusán fekélyeket találtak. Laboratóriumi vizsgálatai közül thrombocytopenia, hyperkalaemia, hyponatraemia és cholestasisra utaló adatok emelhetők ki. HIV és hepatitis B és C-re történt szerológiai vizsgálatok negatívak voltak. Mellkasi és hasi CT-vizsgálat mindkét tüdő bázisán meszesedést és infiltrációt mutatott, valamint mindkét oldali mellékvese megnagyobbodását.

A hónalji nyirokcsomó el nem sajtosodott granuloma képét mutatta. Tuberculosis vagy sarcoidosis gyanúja miatt rifampicin, ethambutol és corticosteroidokat (1 mg/kg/nap) kapott. Mindezen terápia ellenére 2 hét múlva lázas lett. Ekkor terjesztették ki a beteg vizsgálatait *Histoplasma capsulatum*-fertőzés irányába is (bár a beteg nem endémiás területen lakott), a szerológiai teszt pozitív volt, és a nyirokcsomókból, valamint a fekélyekből készített metszetekben speciális festéssel (még az 1 évvel korábbiából is) ki tudták mutatni a *Histoplasma capsulatum* kórokozót.

Amphotericin B (50 mg naponta), hydrocortison és fludrocortison hatására a beteg állapota gyorsan javult, de a kezelés alatt 3 hét múlva újból lázas lett. Ekkor vetődött fel, hogy esetleg a beteg *vascularis protézise fertőződhetett* ugyanezzel a kórokozóval. A gyanú be is igazolódott, emiatt a protézist sebészeti úton eltávolították, az antifungális kezelést kiegészítették napi 200 mg itraconazollal és a beteget a kezelés eredményeként gyógyult állapotban bocsátották el.

A beteg gombás fertőzésének kialakulásában és aktiválásában az életkor és a rendszeres alkoholfogyasztás szerepet játszhatott, úgyszintén a tuberculosis vagy sarcoidosis gyanúja miatt bevezetett jelentős dózisu szteroidkezelés. Végül is a pontos diagnózishoz a szerzők által alkalmazott speciális (methenamin-ezüst) festés vezetett, amelynek segítségével a különböző fekélyekből a *Histoplasma capsulatum*-infekciót egyértelműen tudták bizonyítani.

Iványi János dr.

Hematológia

A VIII-as faktorellenes proteolitikus antitestek elterjedése haemophilia A-ban. Lacroix-Desmazes, S. és mtsai (INSERM Unité 430, Hôpital Broussais, 96 rue Didot, Paris 75014, Franciaország): N. Engl. J. Med., 2002, 346, 662-667.

Az A típusú haemophilia lényege a VIII-as faktor károsodott termelődése. Aktivitását antitestek is gátolhatják. A VIII-as faktor inhibitorai IgG típusú alloantitestek, amelyek súlyos hemophilia A-ban (h.A) 25–50%-ban lépnek fel a kezelés során. Enyhe, ill. mérsékelt h.A-ban 5–15%-ban jelenthetnek meg. A jelenlegi elképzelés az, hogy a VIII-as faktor hidrolízisére kerül a VIII-as faktoral szemben termelődött antitestek által létrehozott inaktiváció során. Miután azok a betegek, akikben ezek az antitestek megjelennek, rezisztensek a konvencionális „pótló” terápiára, ezen inhibitorok fellépése nagy terápiás kihívást jelent. A katalitikus antitestek olyan immunglobulinok, amelyek azzal a képességgel rendelkeznek, hogy hidrolizálni képesek az antigént, amelyre specifikusak. A VIII-as faktor anti-VIII-as faktor alloantitestek által létrehozott proteolízist az utóbbi időben közölték, amelynek során a VIII-as faktor-gátlók közbősíteni képesek a VIII-as faktor prokoaguláns funkcióját.

Módszereik közül kiemelhető, hogy a súlyos hemophilia A-s betegek IgG-jét tisztították. Az antitestek proteolitikus aktivitását biotinált humán VIII-as faktoral való inkubálásal határozták meg, és a VIII-as faktor mintákat poliacrilamid gélek elektroforézis és immunoblotting módszerrel vizsgálták. Kontrollként egészséges egyének és olyan haemophiliás betegek tisztított plazma-IgG-je szolgált, akik nem rendelkeztek gátló antitestekkel.

A módszerek alkalmazásával szignifikáns proteolitikus aktivitást mutattak ki 24 inhibitor pozitív beteg közül 13-ban. Inhibitorokkal nem rendelkező betegekben nem tudták az IgG hidrolitikus aktivitást kimutatni.

Kiss Atilla dr.

Sarlósejtes betegségben szenvedő leány eszméletlensége. van Mierlo, T. D. és mtsai (Braun K. P. J. = Paediat. Neurol., Wilhelmina Childrens Hosp., Univ. Med. Center Utrecht, PO Box 85090, 3508 AB Utrecht, Hollandia): Lancet, 2003, 361, 136.

A szerzők részletesen ismertetik annak a Kolumbiából származó 12 éves lánynak a kórrajzát, akinek sarlósejtes megbetegedése előzetesen is ismert volt. A beteg 2001 novemberében került hematológiai osztályukra a thoracalis csigolyákra lokalizált erős fájdalom okának tisztázására. Hb-szintje 6,6 g/dl volt, ennek 90%-a HbS-t tartalmazott. A fizikális és ra-

diológiai vizsgálat nem talált különösebb eltérést, a beteg rehidrációban és vértranszfúzióban részesült, a Hb-szintet feltornázták 9 g/dl-re és így a krízisállapotot uralni tudták.

2 héttel később azonban újbóli felvételre került sor fokozódó fejfájás, hányinger, hányás, aluszékonyság miatt. Újabb 2 nap múlva 2 rövid görcsroham is volt a kislánynak, szemei ekkor jobbra tekintettek. Ez után rapid módon eszméletlenség alakult ki, jobb karját nem tudta mozgatni. Az agyi CT-vizsgálat a jobb frontális lebenyben kisebb corticalis haemorrhagiás infarctust mutatott, az ekkor elvégzett MRI-vizsgálat azonban a bal parietális lebenyben corticalis ischaemiát és vérzést is felfedezett. MR-venográfiával bal oldalon kiterjedt thrombosukat találtak a sinusokban legalább 3 helyen. A klinikai képhez kétoldali papilloedema és bal oldali n. abducens bérulás is csatlakozott. Kicséréléses transzfúziót kezdtek és 3 héten át nadroparin calciumot adtak, ennek hatására gyors neurológiai javulást észleltek. A kezelést még 3 hónapra át folytatták warfarinnal, és transzfúziókkal szorították le a HbS-szintet 30% alá. Hematológiai kontrollját a későbbiekben havonta végezték.

A betegek neurológiai rosszabbodása sinus thrombosis miatt sarlósejtes megbetegedésben nem gyakoriak. A leány panaszai és a kialakuló eszméletlenség is multifokális megbetegedésre utalt, ebből azonban a fejfájás és hányás hívta fel a gyanút a sinusok thromboticus megbetegedésére, melyet az MR-venográfia igazolt is. Az esetközléssel a szerzők arra akarják felhívni a figyelmet, hogy neurológiai tünetekkel fellépő sarlósejtes betegség kríziseiben a sinusok thrombosisára is kell gondolni.

Iványi János dr.

Képkalkotó eljárások

Subendocardialis myocardialis infarctus kimutatása kontrasztanyaggal végzett mágneses rezonancia és SPECT (single photon emission) CT-perfusio segítségével. Wagner, a. és mtsai ([Dr. Robert M. Judd], Duke Cardiovascular Magnetic Resonance Center, Duke University Health System, PO Box 3934, Durham NC 27710, USA): Lancet, 2003, 361, 374-379.

A myocardialis infarctus kimutatásában a nukleáris képkalkotó eljárások,

mint pl. a SPECT-myocardialis perfusio, rutin szerepet játszanak. Az újonnan kifejlesztett, kontrasztanyaggal végzett cardiovascularis mágneses rezonancia (CMR) nagyobb térbeli feloldóképességű, mint a SPECT.

A SPECT eredményességét csökkentik, hogy kis kiterjedésű infarctusokat nem minden esetben mutat ki. Ennek oka részben rossz térbeli feloldóképessége, kb. $10 \times 10 \times 10$ mm vastagság, ennél kisebb infarctusokat kevésbé tud észlelni. A kontrasztanyag cardiovascularis mágneses rezonancia (CMR) a transmuralis és subendocardialis infarctusok kimutatására is alkalmasnak bizonyult, első sorban magas, $1,4 \times 1,9 \times 6,0$ mm-es feloldóképessége miatt, ez 60-szor nagyobb, mint a SPECT-é.

A szerzők 91, ismert, nagy infarctusra gyanús betegnél végezték el a SPECT- és CMR-vizsgálatot. A kontrasztanyag gadenopentat dimethylamin $0,15$ mmol/testsúlykilogrammm volt, amelynek beadása után 5 és 30 perccel végezték a vizsgálatot. A két eljárás összehasonlításának arany standardjával mindkét vizsgálatot 12 infarctusos kutyán is elvégezték, továbbá három infarctusban nem szenvedő kutyát is bevontak a vizsgálatba. A betegknél fennálló coronariabetegegségnek tekintették, ha valamely coronariaágban katéterezéssel 50%-os, vagy annál nagyobb stenosis állapították meg, vagy a beteg anamnézisében infarctus szerepelt. A SPECT-vizsgálatot $1,5$ – 10 perccel az ^{201}Tl ($92,5 \times 10^6$ – $14,8 \times 10^7$ Bq/kg) beadása után végezték. (A dolgozat számos, de a másolaton alig értelmezhető felvételt tartalmaz.) A SPECT-képeket random módon két, nukleáris medicinában járatos kardiológus orvos értékelte, akik sem a beteg klinikai adatait, sem a CMR-vizsgálat eredményét nem ismerték.

A kutyák SPECT-vizsgálatát altatásban végezték, 60 perccel a $92,5 \times 10^7$ Bq technécium- ^{99m}Tc -sestamibi injekciója után.

A vizsgálatokba 91 beteget vontak be (24 nő, 67 férfi), átlagos életkoruk 57 év volt, ismert coronariabetegegsége 35, arra gyanús tünetei 56 betegnek volt.

A számos képpel és ábrával illusztrált dolgozatban a következő eredményeket ismertetik. Jóllehet mind a SPECT, mind a CMR azonos arányban mutatja ki a transmuralis myocardialis infarctust, a CMR a subendocardialis infarctusokat is rendszeresen ábrázolja, azokat, amelyek a SPECT számára nem láthatók. Az állatokon végzett CMR-vizsgálatok megerősítették a szövettanilag kimutatható subendocardialis infarctusok

jelenlétét. A SPECT csökkent szenzitivitásának valószínű oka, hogy a SPECT-képek térbeli feloldása mintegy 10 mm, a szív falának vastagságával hasonlítható össze. Ennek folytán a subendocardialis infarctusok, amelyek nem érintik a szív falának teljes vastagságát, a SPECT feloldóképességén túl vannak. Ezzel szemben a CMR a szívfalon belül 5–10 pixelt ér el, lehetővé téve a subendocardialis infarctus kimutatását.

Klinikai szempontból jelentősége nem csupán a kis infarctusok ábrázolása, hanem a farmakológiai vagy stressz hatásra kialakult myocardialis ischaemia jelenlétének felfedése. Ennek megfelelően a SPECT-tel nem látott, de CMR-rel kimutatott infarctusok klinikai jelentősége attól függően eltérő, volt-e a SPECT-tel kimutatott, társuló ischaemia vagy sem. Ha ugyanis infarctus nem volt észlelhető, de a SPECT ischaemiát mutatott ki, az ellátás a coronariakezelés egyéb eljárásaira, pl. katéterezésre is kiterjedhet. Ha coronariabetegség kimutatható, revascularisatio, angioplastica vagy bypassműtét lehet indikált. Sikeres revascularisatio után ischaemia már nem áll fenn, kérdéses, hogy a beteget myocardialis infarctus esetén hatásos gyógyszerekkel, pl. β -receptorblokkolókkal kell-e kezelni. További vizsgálatok szükségesek a csak CMR-vizsgálattal kimutatható subendocardialis infarctusos betegek megfelelő kezelésének megállapítására.

Gyenes György dr.

Terahertz-hullámú képalkotás: látóhatár és akadályok. Zhang, X. C. (Center for Terahertz Research, Reusselaer Polytechnic Institute, Tray, NY 12180-3590, USA): *Phys. Med. Biol.* 2002, 47, 3667-3677.

A cikket a témáról szóló első nemzetközi konferencia tiszteletbeli elnöke írta. A terahertz hullámokat, amelyek 0,1–10 THz frekvenciatartományban helyezkednek el, T-sugaraknak is nevezzük. Az elektromágneses spektrumban az infravörös és a mikrohullámú sáv között egy nagy részt foglalnak el. Összehasonlítva a mikrohullámú, az optikai és röntgentechnológiákkal, amik viszonylag jól fejlettek, a THz sávban az alap kutatás és a technológiai fejlesztések még nagyon korlátozottak.

A terahertz (THz) tudomány mélyrehatóan befolyásolni fogja a biotechnológiát. Óriási alkalmazási lehetőségei vannak a képalkotásban, az orvosi diagnosztikában, a kémiai és biológiai identifikációban. A THz-ku-

tatás a XXI. században az egyik legígéretesebb kutatási terület lesz. Azonban a terahertz hullámú (T-ray) képalkotás még nagyon kezdeti szakaszban van. Ez a publikáció tárgyalja a terahertz képalkotó eljárás egyedülállóságát és korlátait, leír nagy nehézségeket és megoldásokat javasol. Foglalkozik a T-sugarak keletkezésével, terjedésével és detektálásával.

Nem kétséges, hogy a THz-hullámú képalkotás egy vonzó módszer, melyben óriási biomedikális alkalmazási lehetőségek rejlenek. A többi módszerrel szemben fontos előnyei vannak, pl. a röntgennel szemben, hogy nem ionizáló. Mégis, eddig csak a fogak és rosszindulatú bőrdagajatok képalkotásában szerepelt. Szélesebb körű alkalmazását sok műszaki nehézség gátolja. A szerző a legnagyobb kihívásokat tárgyalja és megoldásukra javaslatot tesz.

Gáspáray Géza dr.

Lipidológia

A statinok hatásai túl a lipidszint csökkentésén. *Am. J. Cardiol.*, 2003, 91, 4, Supplement. 1, 1-35. oldal

Az előszót és a bevezető cikket követő öt közlemény sorrendben a plakkstabilizáció mechanizmusáról (Libby, P. és Aikawa, M.), az akut és krónikus coronariaszindrómák gyulladása folyamatainak befolyásolásáról (Kinlay, S. és Selwyn, A. P.), a cardiovascularis metabolikus szindrómában az erekre kifejtett hatásról (Sowers, J. R.), a stroke és a dementia megelőzéséről (Vaughan, C. J.), valamint az akut coronariaszindrómás betegek optimális kezeléséről szól (Pepine, C. J.).

A statin egyik hatása a koleszterinszint csökkentése, ezzel az instabil plakk koleszterintartalma is csökken, stabilabbá válik az érfal. A lipid csökkenése gátolja a helyi gyulladást, csökkenti a kollagéndaszt és csökkenti a thrombosis lehetőségét. Ezek mechanizmusa még nem ismert, mivel a kísérletekben a terápiás szintet meghaladó koncentrációkat használtak, de valószínű, hogy a kis G-proteinek át érvényesül a statin effektusa. (Peter Libby, Brigham and Women's Hosp., 221 Longwood Ave, LMRC 307, Boston, Ma 02115).

A gyulladás kulcszerepet játszik az atherosclerosis folyamatában. Az LDL-koleszterin csökkenti a nitrogén-oxid hatását, így a gyulladásban részvevő anyagok génjei aktiválódhatnak. A gyulladás oldható jelző-

anyagai a vérben is mérhetőek, a beteg emberekben tanulmányozhatóak. A statinok e gyulladási markerek egy részét csökkentik, így valószínűen e mechanizmussal kedvezően alakítják a stabil és nem stabil coronariaszindrómás betegek állapotát. E markerek ez idő szerint még nem alkalmazhatóak a rizikó fokának, a kezelés hatékonyságának mérésére (Scott Kinlay, Brigham and Women's Hosp., 75 Francis Str., Boston, Ma 02115).

A metabolikus szindrómában a macrovascularis károsodás vezet a halálhoz. A statinok a cardiovascularis és a cerebrovascularis történéseket csökkentik a cukorbetegségeken, és ez a hatás túlmegy a lipidszint csökkentésén: javul a nitrogén-oxid-anyagcseré, csökken a gyulladás, a vér alvadáskonysága, a sejtek tapadása az endotheliumhoz. E pleiotrop hatásokat részletezi a közlemény (James R. Sowers, State Univ. of New York Downstate, 450 Clarkson Ave. Box 1205, Brooklyn, New York 11203).

A stroke és a magasabb koleszterinszint epidemiológiailag bizonytalan összefüggést mutat, de a statinok jelentősen csökkentik a stroke előfordulását anélkül, hogy a haemorrhagiás stroke-ot növelnék. Feltehetően csökkentik az aorta és a carotisok atherosclerosisát, ezzel megelőzik a plakkrupturát és az artériából artériába thrombosit. Javítják a nitrogén-oxid felhasználhatóságát, amely a parakrin antiatheroscleroticus funkciók karmestere. Az agy NO-szintetáz aktivitását növelve csökkentik az infarctus károsítását. A feltételezett gyulladáscsökkentő hatásuk hozzájárul az agy védelméhez. A koleszterinbioszintézis intermedierjeinek (isoprenoidok) lerakódásától óvnak a statinok. Gyűlnek az adatok, melyek szerint a demenciától is véd a statin (Carl J. VaughanWeill Med. Coll. of Cornell Univ., 525 East 68th Str., New York, New York 10021).

Pepine Carl J. (Univ. of Florida Coll. of Med., 1600 Archer Rd, Gainesville, Flo. 32610-0277) az ATP III lipidcsökkentő ajánlásait ismerteti. 130 mg/dl feletti LDL-koleszterinszint felett lipidcsökkentőt kell adni. A 100–129 mg/dl közötti érték esetén az LDL/HDL vagy a HDL/összkoleszterin arányt kell figyelembe venni az elhatározáshoz. A nem stabil angina és a nem ST-szakasz-elevációs infarktust kapott betegeket kezelni kell statinnal (A evidencia), sőt, a statin kivédheti a függő infarktust. A betegek együttműködése azonban korántsem optimális. Ennek javítására indult a CHAMP és a GAP program.

Apor Péter dr.

Mellkassebészet

Veleszületett lobaris emphysema: apában és fiúban hasonlóképpen. Róberts, P. A. és mtsai (Holland A. J. A.: Department of Academic Surgery, The Children's Hospital at Westmead, Locked Bag 4001, Westmead, NSW 2145, Ausztrália): *J. Pediatr. Surg.*, 2002, 37, 799-801.

Az apa röviddel a világrajövele után respirációs distressz-szindrómában betegedett meg, tachypnoeával és oxigénadást szükségessé tevő cyanosissal. Röntgenfelvételen látható volt, hogy a jobb felső tüdőmező nagymértékben tágult, míg a jobb alsó lebeny összeesett. A 7. napon thoracotomiát végeztek, és a jobb felső és középső lebenyt eltávolították. Szövettanilag a jobb felső lebeny fő bronchusának falában porcelágtelenséget mutattak ki. A posztoperatív szak zavartalan volt.

A 34 éves apától származó kihordott terhességből fiú született császármetszéssel. Röviddel később respirációs distressz kezdődött tachypnoeával. Oxigént kellett adni. Röntgenvizsgálatnál a jobb felső tüdőlebeny homályos, a mediastinum balra tolódott. Jobb felső lobectomiát végeztek. 11 nappal később pneumothorax fejlődött ki, ekkor ismét thoracotomiát végeztek, de levegőkiváramlást nem találtak. Hat hónappal később a jobb középső lebeny emphysemája miatt fokozódó respirációs distressz keletkezett, ezért azt eltávolították. Mindkét eltávolított lebenyben bronchusporc-éltelenséget találtak szövettani vizsgálattal.

A veleszületett lobaris emphysema leggyakrabban a kihordott fiúk bal felső vagy jobb középső lebenyét betegíti meg. A légzési elégtelenség az élet első napjaiban következik be a lebeny tágulatával és a mediastinum eltolódásával. Ismeretes még a testvérekben, valamint anyában és lányában történt előfordulás. A prognózis a lobectomia után jó. Az alveolusok kompenzációs képessége 2 éves korig van meg.

Jakobovits Antal dr.

Nefrológia

A környezet ólomszennyezettsége és a krónikus vesebetegség progressziója nem diabeteses betegekben. Lin, J., Lin-Tan, D. T., Hsu, K. H. és mtsai (Chang Gung Memorial Hospital, Lin Kou Medical Center, Medical College of Chang

Gung University 199 Tung Hwa North Rd., Taipei, Taiwan): *N. Engl. J. Med.*, 2003, 348, 277-286.

Az ólom okozta tubulointerstitialis nephropathia régóta ismert. A cikk szerzői korábbi munkáik alapján összefüggést találtak a szervezet környezetből származó ólomtartalma és a korrall beszűkülő veseműködés között is. Ennek további bizonyítására követték 2 éven keresztül olyan krónikus vesebetegek sorsát, akiknél nem volt kimutatható kóros ólomterhelés. Ez utóbbi a csontok röntgenfluoreszcencia mérésével vagy Ca-EDTA-mobilizációs teszttel vizsgálható, mert a vér ólomtartalma csak az éppen aktuális ólombevitelről tájékoztat. (Ha 1 g Calcium Disodium Versenat iv. beadása után 72 órás vizeletgyűjtéssel mérve több, mint 600 µg ólomot mobilizálnak, az ólommérgezés bizonyított. A magas-normális szint a korábbi vizsgálataik alapján 80-600 µg mobilizálható ólomot jelent.)

A megfigyelt, 202 beteg életkora 25-80 év, szérumkreatinin-szintje 132,6-344,8 µmol/l, a clearance 16-81 ml/min/l, 73 m² között volt. Alapbetegségük 50%-ban glomerulonephritis, 11%-ban hypertensiv, 12%-ban analgeticus, 7%-ban polycystás nephropathia, 4%-ban obstructiv uropathia, a többi ismeretlen eredetű volt. Vérnyomásuk 140/90 Hgmm alatti (a 139 hypertoniás beteg diuretikummal, ACEI-ral, esetleg még Ca-csatorna-blokkolóval kezelve), koleszterinszintjük 6,21 mmol/l-nél alacsonyabb (hypercholesterinaemia 22,8%-ban fordult elő), fehérjebevitelük 1 g/kg alatt volt. A mért ólomszint a vérben 5,3 ± 2,9 µg/dl, a mobilizálható ólom 104,5 ± 106,3 µg volt. 3 havonta történtek orvosi és laboratóriumi vizsgálatok.

A vizsgálat elsődleges végpontja a kreatininszint 1,5-szeresére emelkedése vagy a dialízis szükségessége, másodlagos a vesefunkció változása volt a megfigyelési idő alatt. 2 év után átlagban a szérum kreatininszintje 185,6 ± 53-ról 229,8106/µmol/l-re, a clearance 40 ± 13-ról 36 ± 15 ml/min/1,73 m²-re változott. 24-en érték el a végpontot, de senki sem szorult dialízisre. A kezdeti kreatininszint mellett a fehérjeürítés mértéke és a szervezet ólomtartalma határozta meg leginkább a betegség további menetét a Cox-számítás alapján.

64 magas-normális ólomterhelést kapott beteget vizsgáltak tovább, őket vak, random módon sorolták be kálciumkezelést, ill. placebót kapó csoportokba. A kettő között egyéb érdemi eltérés korban, nemben, vesefunkcióban, a kimutatott ólomtartalomban,

a dohányzás és magas vérnyomás gyakoriságában, ill. a gyógyszerelésben nem volt. Az intervenció csoportban az első 3 hónapban hetente kaptak 1 g calcium disodium versenat 200 ml lassú infúzióban, amíg az ólomürítés nem csökkent 60 µg alá. Ha szükséges volt, 6 hónap múlva megismételték az infúziókat.

A 27 hónapig tartó vizsgálat során a kezelt csoportban 31 beteg maradt, 19 kapott két sorozatban kelátinfúziókat. A kontrollcsoportból 2 beteg esett ki. Amíg az első 2 évben a vesefunkciók egyformán változtak, a kezelés az első 4-13 injekció - már az első 3 hónapban 3 ml/min-cel javította a clearance-t. A szükségessé vált második, 3-5 injekcióból álló kezelésre az újból 111,2 ± 49,3 g-ig megemelkedő ólomürítés ismét 33,8 ± 22 µg-ra csökkent, ezzel párhuzamosan a clearance is 5 ml/min-cel emelkedett. A két éves megfigyelés végére a clearance 2,1 ± 4,9 ml/min/1,73 m²-rel nőtt, míg a kontrollcsoportban 5,6 ± 4,9 ml/min/1,73 m²-rel csökkent (átlagosan 31,6-ről 26,1 ml/min-re).

A környezetből származó ólomterhelés hozzájárulhat a krónikus vesebetegek progresszív veseelégtelenségének kialakulásához. Az ismételt kelátkezelés megjavíthatja a vesefunkciót és/vagy lassíthatja a további romlást. A vizsgálat eredményei alapján az ólomtartalom 100 g-os emelkedésével párhuzamosan a clearance 0,3 ml/min-cel csökkent.

Kovács Andrea dr.

Nem diabeteses eredetű vesebetegség kombinált angiotenzin II-receptor blokkoló és angiotenzinkonvertáló enzim gátló kezelése (COOPERATE): randomizált kontrollált vizsgálat. Nakao, N. és mtsai (Div. of Nephrol., Showa Univ., Fujigaoka Hosp., 1-30 Fujigaoka, Aoba-Ku, Yokohama 227-8501, Japan): *Lancet*, 2003, 361, 117-124.

Egyre több irodalmi adat támogatja a diabeteses eredetű veseelégtelenség progressziójának csökkentését ACE-gátlókkal, illetve újabban angiotenzin II-receptor-blokkolókkal. A diabeteses veseelégtelenség mellett azonban az egyéb eredetű és végstádiumba eljutó vesebetegségek is igen gyakoriak. Egy 2000-ből származó japán adat szerint 32 018 betegből 18 938 dializált beteg már meghalt, mielőtt transzplantációra került volna. A nem diabeteses eredetű végstádiumú vesebetegek aránya az utóbbi évtizedben évenként 7%-ra tehető. A végstádiumhoz vezető vesebetegsé-

gek közül a legtöbb krónikus glomerulonephritis, a nephrosclerosis és polycystás vesebetegek aránya 10% alatti. Annak igazolására, hogy a diabéteses vesebetegség progressziójának megállítása hasonlóan az ACE-inhibitorok ezekben a formákban is hatásosak, nagyszámú betegen nyert vizsgálati eredmények még hiányoznak.

A Yokohama város környéki települések lakossága 1999-ben 266 903 volt és egy olyan központjuk volt, ahol a különböző vesebetegségben szenvedőket kezelték és ellenőrizték. A szerzők ebből a beteganyagból szűrték ki 336 olyan beteget, akik sorsát több évre tervezett ACE-gátló, illetve angiotenzin II-receptor-blokkoló, valamint ezek kombinációs kezelésével kívánták nyomon követni. Rendkívül körültekintően jártak el a besorolást tekintve, de még így is előadódott, hogy a kiválasztott betegekből a további terápiás vizsgálatba 35 beteg már eleve nem került be. Egy 18 hetes periódusban meghatározták, hogy az ACE-gátló trandolapril milyen optimális adagban csökkentette a napi proteinuria mértékét és tartotta rendben a betegek esetlegesen magasabb vérnyomását. A 18 hetes előkezelés során újabb 38 beteg esett ki és végül így maradt az a 263 beteg, akiket randomizáltan osztottak be 3 – nagyjából most már azonos betegségről – csoportba: losartan és trandolapril monoterápia (placebóval), illetve losartan és trandolapril kombinált terápia. A losartan napi adagja lehetőleg nem haladta meg a 100 mg-ot, az előzetes periódusban kiegészítő trandolapril napi adagja 3 mg körül volt, a kombinációban a kezdő adag 12,5 mg losartan és 0,5 mg trandolapril volt.

A 3 csoportba osztott összesen 263 vesebeteg klinikai és demográfiai jellemzőiben nem tért el egymástól (életkor, nem, a 81%-ban biopsziával igazolt vesebetegség formája, a vese-funkciók, az artériás vérnyomás, a 90% körüli hypertonia, az ACE gén polimorfizmus és a biokémiai paraméterek).

A kezelés elsődleges végpontjaként annak az időpontnak a meghatározását tekintették, amikor a szérumkreatinin koncentrációja megduplázódik, illetve kialakul a vesebetegség végstádiuma. Másodlagos végpontként a 3 kezelési módra bekövetkező vérnyomásváltozást, a napi vizeletprotein-kiválasztást és az esetleges mellékhatások megjelenését tekintették. A kitűzött célokat 3 év alatt már elérték, ezért a vizsgálatot befejezték. Egyetlen haláleset fordult elő az összes betegből, ennek oka azonban a hasi aorta aneurysmájának rupturája volt.

A nem kívánt mellékhatások nem különböztek az egyes csoportokban, bár a diszkrét hyperkalaemia, a száraz köhögés valamivel nagyobb arányban fordult elő a trandolapril és kombinációs csoportban, mint a losartan monoterápiával kezelték között. Összesen 7 beteg hagyta abba a befejezés előtt a terápiát.

Az eredmények a kombinált terápia előnyét erősítették meg, közülük 11% „teljesítette” az elsődleges végpontot, a másik 2 csoportban a vese-funkció kifejezett romlását 23–23%-ban észlelték. A vesebetegségek különböző formái szerint ezek az arányok hasonlóak voltak. A kombinált terápia előnye megmutatkozott a napi 3 g-nál nagyobb, de a kisebb mennyiségű fehérjeürítés csökkentésében is. A napi vizeletprotein-ürítés csökkenése a losartannal kezelték között 42,1%, a trandolapril csoportban 44,3% volt, míg a kombinációs csoportban 75,6%-os. Az artériás vérnyomás eredményeit tekintve a 3 csoportban dóziszfüggő csökkenést egyformán észleltek, így egyesekben a korábban használatos – zömmel kalciumcsatorna-blokkolókat – vérnyomáscsökkentő szereket el kellett hagyni.

Úgy tűnik tehát, hogy a nem diabéteses eredetű veseelégtelenségben az ACE-gátlók, illetve az angiotenzin II-receptor-blokkolók, de még inkább ezek kombinációja hasonlóképpen tudja befolyásolni a betegség progresszióját, de a pontos megítélésre még kiegészítő vizsgálatokra is szükség van (kettős vak placebós vizsgálatok, a gyógyszeradagok pontosabb titrálása).

Iványi János dr.

Paleoantropológia

Németország délnyugati részében talált 32 500 éves koponya parasagittális meningeomája. Weber, J., Spring, A., Czarnetzki, A. (Neurochirurgische Klinik, Leopoldina Krankenhaus, Schweinfurt Inst. für Anthropologie und Humangenetik, Abteilung Paläanthropologie/Osteologie, Universität Tübingen, Németország); Dtsch. Med. Wschr. 2002. 127. 2757-2760.

A németországi Stetten határában egy barlang főbejáratánál megmunkált tűzkövet fedeztek fel, majd a barlang előterének régészeti feltárásakor 1931 nyarán Gustav Riek meglepő leletekre bukkant. Az ismert figurális műremekeken kívül két emberi ko-

ponyát is találtak, melyek a mai emberével azonosak. Radiokarbon vizsgálat szerint a leletek i. e. 33 100 – 31 800 körüli időből származnak, ezek szerint a legelső és legkorábbi bizonyíték arra, hogy a homo sapiens ebben a korban Közép-Európában élt. Az aurignaci kultúra ezen fázisában a mai emberen kívül neandervölgyiek is éltek a régióban.

Az első stetteni koponyát a barlang előterében mentették, amivel szemben a másodikat (stetteni 2. koponya) postcranialis csontváz nélkül a déli bejáratnál ásták ki. Mivel temetésre utaló jeleket nem találtak, a régész szerint felvetődik az a lehetőség, hogy egy odahurcolt koponyáról van-e szó.

A jelenlegi vizsgálatok a parasagittális centrális régió meningeomájára utalnak. Paleopatológiai vizsgálatokban mindeddig csak ritkán fedeztek fel intracranialis tumorokra utaló elváltozásokat (túlnyomórészt meningeomákat). Mivel az eddigi legrégebbi koponyát a korai kőkorszakból származtatják (i. e. 7000–4000), a mostani Stetten 2. koponya volna a mai emberben az intracranialis tumor a legrégebbi.

Az i. e. 50 000–30 000 közti periódus (középső és új kőkorszak Európában a neandervölgyi embertípus kialakása és a mai megjelenése jellemzi).

A neandervölgyi ember különálló fajta, amit DNS-hibridizációs vizsgálatokkal igazoltak, így nem azonos közvetlen elődeinkkel. Hogy miképpen jött létre a korai kontaktus a két emberfajta között, nem rekonstruálható pontosan, de feltehetően nem üldözték el azonnal a neandervölgyieket. A mai – modern – ember csontváza jelentős mértékben különbözik a neandervölgyiétől, amit a talált koponya is bizonyítana. Például a pars mastoidea sokkal vékonyabb és az os parietale lateralis íve is eltér, mert a sutura sagittalistól a squama temporalisig terjedő szakasza lekerekített. Egyéb ismertető jegyekben is van különbség (arcus superciliaris, torus occipitalis, fossa suprainiacia), melyeknek egy része nem található a vizsgált koponyában.

Paleoantropológiai vizsgálatok szerint 30–40 éves férfiről lehet szó. Ebből a korszakból csak kevés leletet ismernek, amiből nem lehet a mai ember legelső képviselőjének halálára következtetni.

Összefoglalva ismertetik a 2. stetteni koponya radiokarbon vizsgálatának módszereit, melyekkel a vizsgált csontok életkora szinte pontosan meghatározható.

Parasagittális meningeomák a falx és a sinus sagittalis superior mentén

lokalizálódnak, mégpedig az elülső, középső és hátsó parasagittalis régióban. A daganatok klinikumát és csontpatológiáját 26 parasagittalis centrális régióban talált elváltozás alapján ismertetik, műtétileg igazolt esetekben. A betegek átlagos életkora 56 év, nők és férfiak azonos számában; három betegnél mellékletként ismerték fel. 23 esetet elemezve a leggyakoribb tünetek a következők: cerebrális attackok, hemiparesis, fejfájás, valamint 22%-ban egyéb tünetek.

CT-vizsgálattal az átlagos tumor-nagyság 41 × 40 mm. A betegek 46%-ában CT-vel vagy műtét alkalmával patológiás csontelváltozást találtak, melyek átlagos mérete 28 × 30 × 10 mm. Preoperatív angiografiával 18 esetben a tumorhoz haladó art. meningea media kaliberének növekedését észlelték.

A késői kórkorszakból származó koponya vizsgálata alkalmával a parasagittalis belső koponyafelszínen két 22, ill. 10 mm-es impresszió volt látható a koronavarrattól dorsalisán. Bal oldalon az art. meningea media lefutásának megfelelően nagyobb csontos sulcus volt látható a másik oldalival összehasonlítva. Az említett vizsgálattal viszont nem tudtak összefüggést kideríteni a csont elváltozása és a tumor nagysága között. Megjegyzendő azonban, hogy három meningeoma tulajdonképpen mellékletként derült ki, és a műtét az első tüneteknél történt; valószínű, hogy a késői kórkorszakból származó daganat inkább nagyobb volt.

Intracranialis meningeomákat a parasagittalis régióban és ennek megfelelően, konvex területen figyeltek meg, különösképpen a középső sinus harmadának mentén. A talált koponya esetében tehát a daganat a tipikus régióban helyezkedett el. Az art. meningea media oldaldifferenciája további ismertető jege a meningeomának.

A szerzők saját beteganyagában az esetek 69%-ában tágult artériát találtak az agyhártyák parasagittalis tumoraiiban. Differenciáldiagnosztikai szempontból bal oldali csontos barázdában tágult sinus sphenoparietalisról lehetett szó. A daganat 46%-ban áttért a másik oldalra (elsősorban a falx meningeomák). Pachioni-granuláció főleg a parasagittalis régióban fordul elő. Ez a csontdestrukció a lamina internán éles szélű és nem nagyobb 2 cm-nél. Hasonló csontelváltozás az ismertett esetben nem valószínű, mivel a lamina interna bal oldali impressziója jóval nagyobb és az elváltozás széle nem választható el élesen.

Meningeomák esetén manapság cerebrális attackok fordulnak elő

leggyakrabban: hemiparesisekkel együtt. Elképzelhető, hogy a stetteni 2. individuumnak hasonló vagy azonos tünetei lehettek. Nagyon valószínű, hogy a korai kórkorszakban az emberek valamilyen kapcsolatot láttak nem magyarázható testi jelenségek és a fej között. Ezt a feltevést többen támogatják napjainkban, mivel bizonyos gondolkozási struktúrák és absztraháló leletek ebből a korszakból valószínűsíthetők.

Bán András dr.

Prevenáció kérdései

Miért nem követik az orvosok a bizonyítékon alapuló irányelveket a gépi lélegeztetettek pneumoniájának (VAP) megelőzésében? Relo, J. és mtsai (Critical Care Department, University Hospital Joan XXIII, Dr. Mallafre Guasch, 4, E43007 Tarragona, Spanyolország); Chest, 2002, 122, 565-661.

A gépi lélegeztetettek pneumoniájának megelőzésére és kezelésére vonatkozó irányelveket az 1980-as évek elején közölték először. Ezek célja a kezelés javítása, a költségek csökkentése és a rossz döntések elkerülése volt. Annak ellenére, hogy a bizonyítékokon alapuló orvoslás egyre terjed és klinikai értéke egyértelmű, az irányelveket a napi gyakorlatban csak korlátozottan (a körülményektől függően 20–100%) alkalmazzák.

A VAP megelőzésére számos módszer lehet alkalmazni, de még a leg egyszerűbbek, mint például a kézműködéses keresztülvitele sem lehetséges az egészségügyi dolgozók alacsony compliance-e miatt.

Mivel az orvosok változó mértékben követik a VAP megelőzésére szolgáló eljárásokat, a szerzők multinacionális felmérést végeztek, hogy megállapítsák, milyen mértékben követik a kollegiák a bizonyítékokon alapuló irányelveket (ERGs) és hogyan indokolják saját együttműködésük hiányát. Kérdőívet küldtek 22 ország 110 intenzív osztály vezetőjének, akiknek meg kellett jelölni, hogy a felsorolt 33 preventív módszer közül melyeket alkalmazzák a gyakorlatban, illetve amennyiben nem alkalmazzák őket, jelöljék meg a megadott 7 ok (eszközök hiánya, egyet nem értés, hozzáférés hiánya, mellékhatások, költségek, betegnek okozott kényelmetlenség, nővér számára megterhelő), közül az(okat), amely(ek) miatt nem követik az EBDs-t.

A megkérdezettek közül 62 orvos (56,4%) válaszolt. Több mint egyharmaduk nem követte a javasolt preventív stratégiát. A farmakológiai ajánlásokat szignifikánsan gyakrabban (57,4%) nem követték, mint a nem gyógyszereseket (19,6%). A compliance hiányának leggyakoribb okai: egyet nem értés a klinikai vizsgálatok interpretációjával (35%), anyagi erőforrások hiánya (31,3%) és a költségek (16,9%).

Bár a felmérés adatai viszonylag kis és igen különböző helyről való mintából származnak, megállapítják, hogy az EBGs nem követésének egyértelműen az az oka, hogy az orvosok nem értenek egyet az ajánlásokkal. A VAP preveniója csak akkor lehet sikeres, ha tekintetbe veszik azokat az okokat is, amelyek alapján az orvosi döntések kialakulnak.

Károlyi Alice dr.

Sebészet

A kóros elhízás tartós hatású sebészi kezelése. Brolin, R. (Bariatric Surgery, Saint Peter's Univ. Hospital, 254 Easton Ave, New Brunswick, USA NJ 08903 e-mail: rbrolin@sint-petersuh.com)

Elhízás = az ideális 20%-kal meghaladó testsúly vagy > 30 BMI [body mass index = testtömegindex-testsúly (kg)/(magasság négyzetével)]. Az USA-ban ez epidémiajellegű lett, a felnőtt lakosság 30%-át érinti. Úgy becsülik, hogy csupán az elmúlt évtizedben is 8%-kal nőtt előfordulási gyakorisága. A kóros vagy súlyos elhízást hagyományosan a > 45 kg/m², ill. 100%-kal az ideális testsúly fölöttként határozták meg; újabb klasszifikáció szerint kóros az obesitas, ha a BMI > 40 (ill. > 35 társult betegségek, ill. kísérőjelenségek esetén).

A kórosan elhízottak halálózása a „normális” súlyúakhoz képest jelentősen nagyobb; 25–34 év közti férfiaknál 12-szer, 35–44 közöttieké 6-szor. Mivel a „kiindulási” testsúly mérsékelt, 10–15%-os csökkenése már számos tekintetben, így az obesitas szervi következményeiben is többnyire javulást, sőt gyógyulást eredményez. A súlyos elhízás sebészi kezelése emiatt is, de nem mellesleg „költségkímélő” hatása miatt is indokolt.

A sebészi kezelésmódok közül a gyomor „szűkítő” műtétei jönnek szóba elsősorban. Közülük az egyszerű vertikális, ill. haránt, a fundus-corpus határt műanyag szalaggal, ill. egy subcutan rezervoárból feltölthető, a

fundus alját övező szilikon„csővel” való beszűkítés (efölötti kapacitás 15–20, ill. 0–15 ml) kevésbé vált be; az első műdszernél (korai posztoperatív morbiditás < 10, mortalitás < 1%), noha az átlagos súlytöbblet (a preoperatív és ideális súly különbsége) csökkenése akár a 60%-ot is elérheti, 3–5 év alatt jelentősen „visszahízik” a páciens. Ráadásul – a vertikális gyomorplasztikák után – akár a szűkítés stenosisa fajlulása, akár a súlyos gastroesophagealis reflux miatt az esetek 15–20%-ában reoperációra lesz szükség. A másik eljárás eredményei ennél jobbak a súlycsökkenés szempontjából, de pl. a subcutan rezervum az idők folyamán tönkremegy.

Legjobban az a bypass típusú beavatkozás vált be, amely a gyomor 90%-át, a teljes duodenumot és a jejunum első 15–20 cm-ét kizárja a táplálék útjából [fundus mintegy 20–30 ml-nyi kapacitású felső része alatt haránt gyomorelzárás (kapocs, varrat), majd a Roux szerint felhozott (50–100 cm-nyi) jejunumkaccsal efölött egy 1,1 cm-nyi oldal az oldalhoz anastomosis és a proximalis jejunum vég az oldalhoz anastomosis a vékonybélbe].

A műtét utáni súlycsökkenés jellemzően 65–75%, ami megfelel a kezdeti súly mintegy 35%-os csökkenésének. A műteti halálozás 1% alatti, szövődmények természetesen előfordulnak (mélyvénás thrombosis vagy tüdőembolia 1–2%, anastomosiselégtelenség 1–2%, ill. sebfertőzés 1–5%). A páciensek 30%-ában jelentkezik B₁₂-vitamin, ill. vashiány (utóbbi 30%-ukban microcytaer anaemia forrása lesz. Előfordulhat korai dumping szindróma, ill. késői is, típusosan (szénhidrát) étkezést követően 1^{1/2}–2 órával.

Egy további lehetőség az ún. biliopancreatic bypass. Ez a mérsékelt gyomorbeszűkítést intestinalis „malabsorptióval” kombinálja oly módon, hogy a teljes jejunumot kikapcsolja az emésztés útjából.

A műtét lényege: a duodenum postpyloricus átmetszése után a distalis csonkot vakon zárják, majd a jejunumot annak kb. az ileumban folytatódó határán átmetszik; az ileumot felhozva, azt vég a véghez a postpyloricus duodenumcsonkkal anastomizálják, végül pedig a jejunum distalis csonkját az ileumba szájazzatják, és pedig 50–100 cm-rel az ileocecalis szájadék előtt. Így a nyombél funkcionális szakasza is ki van iktatva az emésztőcsatorna kontinuitásából.

A műteti eredmények jók, a legtöbb szerző a súlyfelesleg 75–80%-ának eltűnését és a súlycsökkenés kiváló stabilizálódását tapasztalta. A ko-

rai szövődmények aránya 10–15, a halálozás 1% volt. Igaz, az első 5 évben anyagcsere-problémák is jelentkeztek; 30%-ban fordult elő anaemia, 30–50%-ban a zsírolékony vitamínok hiánya, valamint 3–5%-ban a fémhiány kórházi kezelést igényelt.

Legújabb laparoskopias beavatkozással is próbálkoznak, de ezek igen nehezek és technikájuk elsajátítása hosszas tanulást igényel. Kétségtelen előnyük lehet a rövid kórházi ápolási idő, kevesebb sebszövődmény és posztoperatív sérv.

A legtöbben az excesszív súlytöbblet 50%-nyi csökkenését tartják a műteti eredményesség kritériumának. A megítélés talán legobjektívabb mércéje a BMI lehet, mivel ez közvetlenül viszonylik az ideális testsúlyhoz (mindkét nemben), és nem befolyásolja a „méret”, ill. a testsúly nagysága. De ettől eltekintve is, számos páciens „kísérőjelenségei” már mérsékelt súlycsökkenést követően is drámaian javulnak. Túlzás lenne tehát a súlytöbblet kevesebb, mint 50%-os csökkenését balsikerként elkönyvelni, ha ugyanakkor megszűnik az alvási apnoe, a hypertonia és a diabeteses anyagcsere-zavar. Az obesitashoz csatlakozó diabetes egyébként megszűnhet vagy javulhat a műtétet követően, az inzulinrezisztencia jelentős csökkenése kíséretében (14), valódi diabeteses vagy csökkent glükóztoleranciájú páciensből 139-nek normalizálódott a vércukra egy tanulmány szerint).

Két vizsgálócsoport egybehangozón tapasztalta a páciensek 70%-ában a hypertonia megszűnését vagy javulását 4 évvel a műtét után. Szignifikáns összkoleszterin- és trigliceridszint-csökkenés, ugyanakkor a HDL/LDL arány igen jelentős emelkedése is tapasztalható volt, mindaddig, amíg a súlycsökkenés megmaradt. Szintén komoly javulást eredményezett a műtét (ill. súlycsökkenés) az obesitas kiváltotta hypoventilációs szindrómát, ill. alvási apnoét illetően. Ezeket túl nőknél a nem hormonok egyensúlyára, menstruációs rendellenességekre, fertilitásra és stresszintinenciára is pozitív hatású volt a súlycsökkenés. (De azért az első – a súlycsökkenés javát eredményező – posztoperatív évben a terhesség nem javasolt).

Összefoglalva: a testsúlycsökkenő műtét akkor javallt (Nat. Institutes of Health Consensus Development Panel. 1991.), ha a BMI 40 fölötti, vagy csak 35 fölötti, de komoly kísérő problémákkal társult. Jelenleg ugyanis a műtét a kóros elhízás legeredményesebb kezelésmódja.

iff. Kelemen Endre dr.

Fizikailag aktív személyek derékfájásának kezelése. Drezner, J. A., Herring, S. A. (Univ. of Pennsylvania Health System, 51 N 39th St, 6th Floor Mutch Bldg, Philadelphia, USA PA 19104, e-mail: dreznerj@uphs.upenn.edu); Phys. Sportmed, 2001, 29, 37–43.

A derékfájás (low-back pain) sportolón és nem sportolón egyaránt gyakori, életünk során 60–90%-unkban előfordul évi 5%-os eséllyel. A nátha után az orvoshoz fordulás második leggyakoribb oka. Az USA-ban évi 25 milliárd dollár a direkt egészségügyi kiadás emiatt. E cikkben a sportolással kapcsolatos derékfájásról esik szó, amikor nincs ideggyógyászati, nincs spondyloticus vagy komplikáló tünet.

A tankönyvek szerint a derékfájások 90%-a magától elmúlik 6–12 hét alatt. A hosszabb kérés azonban kevésbé derűs kilátásokat vetít elénk: egy hónap után a betegek csupán 25–33%-a volt fájdalomtól mentes, 1/3-duk folyamatos fájdalmat panaszolt, 20–25%-kat korlátozta a mozgásban a panasz. Egy év után 1/3-duk mérsékelt, 15%-uk erős fájdalmat panaszolt, 1/4-duk mozgásban korlátozott volt. Egy év során 86%-ukban legalább egyszer visszatért a fájdalom, és a betegek 1/4-e krónikus derékfájóssá vált. Persze, a funkciók visszatérnek a fennmaradó fájdalom ellenére, a tartós fájdalom azonban arra int, hogy a rehabilitáció elégtelen volt.

A csigolyák közötti porckorong és a csigolyák oldalnyúlványai közötti két ízületi felszín (facet joints) képezte hármás ízület stabilitását a porckorong integritása adja meg. Ha a discus vékonyodik, bennéke kitüremkedik, a teherviselés a kisízületekre hárul, emellett az oldalra kifutó idegeket nyomás érheti. A gerinc izomzata elől a hasizom és a psoas izmok. A gerinc mögött a felszínen az erector spinae három hosszanti része az iliocostalis, a longissimus és a spinalis, ezek egyesítik fel a gerincet. Alattuk a multifidus, még mélyebben a kis, intersegmentális izmok kötik össze a csigolyákat. A gerinc hajlása és kiegyenesedése főleg az alsó két lumbalis szegmentumban történik.

A mozgásirányok kombinálódása, például a flexio és rotáció jelenti a nagyobb sérülésveszélyt. Az izmok kifáradásához vezető ismételt mozgások a terhelést a kötőszöveti elemekre hárítják. Gyenge alsó végtag izomzattal mély előrehajlásra kényszerül

az ember, ahelyett, hogy a comb erejével közelítene a földön lévő tárgyhöz. A fej feletti és a hajító mozgások hatalmas rotációs erőket ébresztenek a gerincben.

A fájdalomérző idegek a discus külső harmadában, a csigolyák közötti szalagokban, a kisízületek tokjában, az izom-ín átmenetekben érzékelhetik a mechanikai és kémiai ingereket, amelyeket a központi idegrendszer jelentősen átformálhat: a depresszió, a distressz olykor jelentősebb tényező, mint a gerinc mechanikai károsodása.

A diagnózis lépései között az első az egyéb, súlyos baj kizárása. Láz, elesettség és a fájdalommentes testhelyzet elérhetetlensége discitis, malignus folyamat, osteomyelitis, gyanúját ébreszti. A cauda vagy a kifutó idegek kompressziója bél- és hólyagműködési zavarral, romló beidegzési tünetekkel jár, és azonnali beavatkozást sürget. Az anamnézis a motorikus terhelésre, a kezdet körülményeire, kisugárzó fájdalomra terjedjen ki. A fizikális vizsgálat álló helyzetben a gerinc görbületeire, a mozgás korlátaira, az izomzat spasmusára, a reflexekre, az alsó végtag hosszára vonatkozzék.

A helyi fájdalom egy- vagy kétoldali lehet, az erector és a multifidus izmok a leginkább érintettek. Discushernia okozhat csak hát- vagy csak lábfájást. Az extrém flexióval-extendióval járó sportok a harántnyúlvány eltörését (spondylolysis), a kisízületek gyulladását és a tok becsípődését okozhatják (gimnasztika, futball). A szűk gerincsatorna a gyaloglás során okoz hátfájást, amely nyugalomban elmúlik. Képpalkotó vizsgálatra törés, malignitás, nem javuló panaszok esetén lehet szükség. A panaszmentes személyek negyedrészen jelentős eltéréseket mutat az MR, így óvatosan értékelendő.

A kezelés – mint a magas kiújulási arány mutatja – nem megfelelő. A sokféle eljárás, etikai okból a kontrollcsoportok hiánya, az eredmények nem nagyon meggyőző, csekély különbsége magyarázza az evidencia hiányát.

Kezdetben a fájdalmat és gyulladást kell elmulasztani, ebben a nem szteroid gyulladáscsökkentők használnak. Az izomlazítóktól kevés javulást várhatunk. Galván és krioterápia segítheti a fájdalom csillapítását, az akut szakban az ultrahang nem javallt. Minimálisan két napot fekvés kell eltölteni, a tartósabb fekvés azonban hátrányos, minél előbb meg kell kezdeni a rehabilitációt, amely először a nem fájdalmas mozgástartományban történjek: akinek a törzs-

hajlítás okoz fájdalmat, extenziós gyakorlatokkal kezdjen és fordítva.

A gerinc stabilizálása az első teendő: meg kell keresni és az izmok egyensúlyával tartani a neutrális helyzetet a medence előre- és hátrádólése között. Ha rövidek a csípő hajlítói (quadriceps és iliopsoas), akkor ezek előrehajlítják a medencét, és nagyfokú a lumbalis lordosis. Ha a combháti izmok feszesek, a lumbalis gerincszakasz túl egyenes. Mindkét esetben egyetlen a gerinc ízületeinek terhelése. Izomnyújtás és -erősítés a tartásjavítás útja. Az egész mozgáslánc kinetikájának kondicionálása kerékpározással, vízben kocogással, lépcsőzéssel eszközökkel hasznos. A hajlamosító tényezők, úgymint a helytelen tartás álláskor járáskor, súlyemelések, egyes izomcsoportok gyengesége, az általános állóképesség hiánya korrigálható. A manipulációs technikák eredményessége kétséges, a gyöktünet nélküli esetekben jön szóba. A manipulációk (ízületi mobilizálás, myofascialis oldás, izomenergia technikák) segítik az ízületek és lágyrészek lazulását.

A visszatérés az aktivitáshoz fokozatos legyen, egyes mozgáselemeket mindaddig mellőzni kell, amíg fájdalmat okoznak. A tünetek vezéreljék a teendőket. A gerinc normális mozgékonyasága és a komolyabb tünetek hiánya aktivitásra bízta. Ezt követően is kísérjük figyelemmel a sportmozgást és a panaszokat. A low-back patient legjobban az előző derékfájás jelzi előre.

Kulcsmondatok:

– A derékfájás gyakori baj, tipikusan visszatérésre és krónikussá válásra hajlamos.

– A fájdalom forrását igen nehéz pontosan meghatározni.

– A tünetek hiánya nem jelenti azt, hogy normálisak a funkciók.

– A normális gerincfunkciók helyreállítása elengedhetetlenül fontos.

– A kezelés a fájdalom és gyulladás csökkentése, rövid nyugalom, mozgás a fájdalommentes terjedelemben.

– A rehabilitáció a gerinc stabilizálása, az izomfeszességek oldása, a lumbalis és a hasi izmok erősítése, aerob kondicionálás, a biomechanikailag helytelen mozgáselemek korrigálása.

– A sportoláshoz akkor lehet visszatérni, ha a gerinc mozgása szabad és nem fáj.

[Ref.: A cikk kétoldalas táblázatban összefoglalja az egyes kórállapotok diagnosztikus kulcsait, és egy linkkel a javasolt gyakorlatok is elérhetőek (Exercise in the treatment of Low-Back Pain.)]

Apor Péter dr.

Edzés a hypertonia kezelésében.

Chintanadilok, J. és Lowenthal, D. J. (Univ. of Florida, USA Vet. Aff. Med. Ctr, 1601 Archer Rd Gainesville, FL 32608-1197, e-mail: dlowerithal@col lege.med.ufl.edu): *Phyhsician and Sportmed.*, 2002, 30, 347.

A fizikailag aktív személyekre szabott kezelésmódot foglalják össze a szerzők. A másodlagos magas vérnyomás kezelésében nincs szerepe a fizikai aktivitásnak. Az enyhe magas vérnyomás olyan eseteiben, amikor egyéb cardiovascularis rizikótényező nem áll fenn, az edzéssel és az étkezésváltoztatással elért súlycsökkenés nem csak a vérnyomást mérsékli, hanem a cukorháztartást és a lipidszinteket is kedvezően befolyásolja. A gyógyszeres kezelést ilyen esetben csak akkor kezdjük meg, ha fél-egy év alatt nem rendeződött a vérnyomás.

Az idősek és a szervkárosodással terhelt betegek, valamint a cukorbeteg gyogyszert is kell kapjanak. A 180/105 Hgmm feletti vérnyomás előbb gyógyszerrel csökkentendő, edzés csak akkor vezethető be.

Az edzés előtt tájékozódni kell a rizikótényezők felől: angina vagy a coronariabetegség egyéb jelei, arrhythmia, syncope, családi terheltség. Nyugalmi EKG javasolt akkor is, ha nem indul edzésprogram a beteg számára. Egy algoritmus Thompson, P. D. (szerk.) könyvéből: *Exercise and sports cardiology*, McGraw-Hill, NY, 2001. idézve írja le az edzésprogram előtti teendőket. A súlyos vesebeteg egy része is hasznot szerezhet az edzésből, csökken a vérnyomás, nem romlik a vesefunkció az egyoldalú vesebetegség esetén.

A terheléses vizsgálat szükségessége hypertonia fennállása esetén nincsen pontosan behatárolva, a legtöbb betegnél elegendő klinikus megítélése. A hirtelen halál leggyakoribb okai: a hypertrophiás cardiomyopathia és a coronariabetegség a nyugalmi vizsgálatokkal is kiderülhet. Az amerikai sportorvosi kollégium szerint a provokációra adott fokozott vérnyomásválasz nem szűri ki a hypertoniára hajlamosakat, de ad információt a rizikók szerinti osztályozás tekintetében. A lépcsős terheléses vizsgálat arrhythmia és túlzott vérnyomásválasz provokálására alkalmas. [Ref.: A 40 év felettieken, akik most fognak edzésprogramba, igen ajánlatos a terheléses vizsgálat elvégzése, amely ilyenkor nem kell, hogy valódi vita maxima állapotig emelkedjék, de haladja meg a javasolandó edzés intenzitását.] A közepes-súlyos hypertoniások terheléses vizsgálata fontos, lehetőleg myocardialis radio-

imaging-gel kiegészítve. Cukorbeteg-gekben gyakran derít ki a terhelés néma infarktust. Olyan terhelési protokollt kell használni, amely elegendő időt ad a steady state állapot kialakulására, és ott a vérnyomás pontos mérésére az egyes lépcsőkben.

Az edzésfajták közül az állóképességi terhelések a kedveltek. Gyaloglás és kocogás nem jár a vérnyomás emelkedésével átmenetileg sem, míg az úszás – a felső végtag igénybevétele miatt – gyakrabban. Az asthmás, a mozgatórendszeri korlátozott, a kövér beteg szívesebben úszik. A Tai Chi Chuan igen kedvelt, ezeréves mozgássor, mérsékelt aerob igénybevételt jelent, de nagyobb vizsgálat még nem történt hatásosságának le mérésére.

Az intenzitás az aerob kapacitás 70%-át ne haladja meg, az 50–70% közötti tartomány is hatékony a vérnyomás csökkentésében, napi 20–60 percben, hetente 3–5 napon. [Ref.: *A pulzus a számított maximum (220 mínusz életévek) 50–70%-a között legyen (de haladja meg a még edzésingert kiváltó, 170 mínusz életkor pulzusszámot). Az alacsonyabb edzésintenzitással tartósabban kell edzeni. Legalább tíz hét kell a hatás kifejlődéséhez, amely 3 hónap után már nem növekszik, de az edzés abbahagyását követően néhány héttel a vérnyomás újra nő: a program élethosszig tartó legyen (a gyógyszereszedés is ilyen).*

A gyógyszerek között nincsen „legjobb”. A tiazid diuretikum bármely életkorban adható, káliumpótlással. A kalciumürítést csökkenti, így postmenopausában osteoporosis megelőzésre is hasznos. Ha béta-receptor-blokkolót adunk, a lefojtott cardiovascularis válasz miatt a fokozatos terhelésnövekedés nagyon kell figyelni. A coronariabeteg akár kalciumcsatorna-blokkolót, akár ACE-gátlót szedhet, a cukorbeteg ACE-gátlót kapjon, s ha köhögne, akkor angiotenzin II-receptor-blokkolót. Prostatismus esetében terazozin, doxozozin javallt, ha mellékhatással járna a kezelés, akkor az alfa-blokkoló tamzulozin adandó.

E gyógyszerek egyike sem rontja a teljesítményt, nincs abszolút ellenjavallat egyikkel szemben sem. A hypokalaemia a legfenyegetőbb következmény a diuretikummal kezelteten, de gondolva a veszélyre, kivédhető. A propranolol 40 mg-ig nem befolyásolja a percvolumen, a metoprolol kevésbé befolyásolja a pulzust és a szív-működést. A fáradtságérzet fokozódhat a béta-receptor-blokkolók szedésénél. A hörgőszűkülésre hajlamos betegeken ellenjavallt ezek szedése, de kromolin- (Intal-) beszívás mellett a szelektív blokkolók adhatók. Az ér-

tágító alfa-adrenerg-blokkolók kiváló gyógyszerek a fizikailag aktív személyek számára. A prazosin az izometriás gyakorlatok vérnyomásemelő hatását mérsékli, így a rezisztenciaedzést kedvelőknek ez javasolt. A verapamil és nifedipin nem érinti a káliumszintet, de csökkenti a terhelés alatti vérnyomásértéket. A béta-receptor-blokkolók helyettesítésére igen alkalmasak. Az ACE-gátlók is csökkentik a terhelés alatti vérnyomásválaszt, ahogy a microalbuminuriát cukorbetegtegen. A szedésükkel járó káliumszint-emelkedés klinikai következménnyel nem jár. A centrális alfa-adrenerg-agonisták csökkenthetik a terheléses vérnyomásválaszt, nem változtatják a káliumszintet. A transdermalis clonidin jobb, mint a beszedett atenolol.

Oly sok előnnyel jár az edzés, hogy az orvosok sokkal gyakrabban kellene ajánlják. A diuretikumok és a béta-receptor-blokkolók befolyásolhatják a fizikai aktivitást, a többi szer szedésekor ilyen mellékhatással nem kell számolni. A súlycsökkentés és az edzés a gyógyszereszedéstől függetlenül jelentősen csökkenti a cardiovascularis veszélyeztetettségét.

[Ref.: *Az újság teljes egészében elérhető a www.physsportmed.com weben át.*

Apor Péter dr.

Szexológia, szexuálpatólógia

A gyermekkel együtt születik a bizalmatlanság is. Rautenstrauch, Németország, J. Fortsch. Med., 2002. 144, 10.

A cikk szerzője meginterjúvolta Amendt professzort, a brémai nemi és generációkutató intézet igazgatóját [Ref.: *Lám milyen intézetek vannak*], mert úgy tűnik, hogy az apáknak a „saját” gyermekükhöz való viszonyulása megváltozott, mióta apasági teszt kapható. Mindig is biztos akart lenni az atya abban, hogy a felesége(i) által szült gyermek(ek) az övé(i). Régen a szüzesség volt a bizonyíték, de azóta változott a helyzet. A modern fogamzásgátlók, a legális terhességmegszakítási lehetőség is hozzájárult ahhoz, hogy liberálisabbá vált a nemi erkölcs, gyakori a partnersere, sokan csak élvezetre és nem személyes-érzelmi kötődésre vágnak. Ezt azonban sokan keveslik és végül szerelemre-tartós kapcsolatra vágnak, amihez a gyermek utáni vágy is hozzá tartozik.

A bizalmatlanság (az én gyermekem-e) sokszor csak csendben, de él ma is. Nem a biológiai atyaság az, ami fontos, hanem a gyermekhez való érzelmi kötődés, ami az anyához való kötődést is jelenti. Az érzelmek fontosságát jelenti, hogy 3500 válóper kísérték figyelemmel és azt tapasztalták, hogy bár sokan nem szeretnek fizetni, de erősen küzdenek azért, hogy gyermekükkel kapcsolatban tudjanak tartani, ne csak formális láthatásra legyen lehetőségük.

Aszódi Imre dr.

Szív- és keringési betegségek

A szervi szívbetegségben nem szenvedő betegeken fellépő tüneti kamrai extrasystolék katéterablatiós kezelése. Geller, J. C. és mtsai (Klinik für Kardiologie, Otto-von-Guericke Universitaet Magdeburg, Leipzigerstrasse 44, 39120 Magdeburg, Németország, e-mail: christoph.geller@medizin.uni-magdeburg.de); Dtsch. Med. Wschr., 2002, 127, 2566–2569.

Szervi szívbetegségben nem szenvedő betegeken jelentkező kamrai extrasystolék prognózisa kitűnő, ezért az esetek döntő többségében az antiarrhythmias kezeléstől eltekinthetünk. Általában elegendő ilyenkor, ha a beteg panaszainak és leletének ártalmatlanságáról fölvilágosítjuk. Ez annál is inkább fontos, mivel a betegek zömében a kezdeti – mégolyan súlyosnak megélt – panaszok-tünetek viszonylag rövid idő elteltével megszűnnek.

Csupán perisztálós, szűnni nem akaró panaszok-tünetek esetén szükséges speciális kezelés. Ilyenkor – ha nincs ellenjavallat – adjunk béta-receptor-blokkolókat, az eredmény kitűnő. Ritkán – a béta-receptor-blokkolókkal dacoló esetekben – más, specifikus, az I. illetőleg a III. antiarrhythmias gyógyszercsoport valamelyikének adására kényszerülünk abból a célból, hogy a beteg által tűrhetetlennek, súlyosnak megélt kamrai extrasystolákat kiküszöböljük vagy számukat jelentősen mérsékeljük. Mindazonáltal amiodaronmedikációt csupán rendkívül súlyos panaszoknál kezdjük, és akkor is csak azon esetekben, ha az eddig említett antiarrhythmias gyógyszerekkel történt próbálkozásaink sikertelenek voltak. Mindig rendkívül komolyan mérlegeljük az antiarrhythmias sze-

rekre bekövetkezhető terápiás haszon/ártalom reláció várható alakulását [Ref.: az antiarrhythmias kezelés várható kedvező hatása: 1. általános, nem cardialis mellékhatások, 2. szervtoxicitás, 3. cardialis mellékhatások a) korai proarrhythmia, b) kamraműködés-károsodás, c) vezetési zavarok provokálása, d) késői proarrhythmia (letálatosfokozódás);]. Az egészséges szívűekben jelentkező, repetitív kamrai tachycardiák monomorf formái [Ref.: benignus repetitív monomorf kamrai tachycardia – 6–15 egyforma széles QRS-komplexus követi egymást, majd visszatér a sinusrhythmus, és a folyamat ismétlődik] béta-receptor-blokkolókkal vagy verapamilal sikeresen kezelhetők.

A vázolt gyógyszeres kezelési eljárások sikertelensége esetén (vagy ha a gyógyszer által okozott mellékhatások miatt az antiarrhythmicumot el kell hagynunk) vegyük fontolóra a nem gyógyszeres terápia – nevezetesen a kamrai extrasystolék katéterablatiós kezelésének – lehetőségét, főként azon esetekben, amikor a kamrai extrasystolés arrhythmias panaszok az életminőség romlását okozzák.

A benignus kamrai extrasystolés panaszok (szívdobogás, nehézlégzés, a fizikai teljesítőképesség csökkenése, fáradtság-fáradékonyság) mindazonáltal nem jellegzetes, nem specifikus tünetek, azok más típusú megbetegedésekben is előfordul(hat)nak, egyértelmű megítélésük nehézsége többek között ebben is rejlik; ha azonban a kamrai extrasystolés arrhythmias időszakok és a szubjektív módon megélt kellemetlen, súlyos panaszok-tünetek között az ok-okozati összefüggés egyértelműnek látszik, határozunk a tünetek – gyógyszeres vagy nem gyógyszeres – megszüntetésére, kiküszöbölésére mellett.

Egészséges szívű egyénekben is felléphetnek jóindulatú ventricularis tachycardiák, melyeknek lefolyásakimenetele kedvező. Ezek az úgynevezett idiopathias kamrai tachycardiák a jobb kamra kifolyási traktusából vagy ritkábban a bal kamrából erednek-származnak. Föltételezik, hogy a szervi szívbetegségben nem szenvedőkben jelentkező gyakori (> 10/h) monomorf kamrai extrasystolék ezen

ún. jóindulatú idiopathias kamrai tachycardiák minimálvariánsai [Ref.: természetesen ez per definitionem nem, csupán munkahipotézisként lehet igaz]. Ezen monomorf kamrai extrasystolék kiindulási helye – miként az idiopathias kamrai tachycardiáknál – a jobb kamra kifolyási pályája (crista supraventricularis), illetőleg a bal kamra posteroseptalis vagy antero-lateralis része, az ectopiás góc csak egészen kivételes esetben helyezkedik el a bal kamra kifolyási traktusában.

Amíg a bal kamrából eredő kamrai extrasystolék jobb Tawara-szár-blokk képében (a végtagi elvezetésekben superior vagy inferior irányú elektromos főtengellyel), addig a jobb kamra kifolyási pályából kiinduló kamrai különütések bal Tawara-szár-blokk konfiguráció alakjában (a végtagi elvezetésekben lefelé irányuló elektromos tengellyel) jelentkeznek [Ref.: egy másik egyszerűen alkalmazható eredeztetési módszer: jobb kamra – bal Tawara-szár-blokk; bal kamra hátsó fal – jobb Tawara-szár-blokk + bal anterior hemiblokk; bal kamra elülső fala – jobb Tawara-szár-blokk + bal posterior hemiblokk; bal kamra bazális része – összes praecordialis elvezetésben pozitív QRS].

Miként az idiopathias kamrai tachycardiák, úgy az organikus szívbetegségben nem szenvedő betegekben föllépő kamrai különütések kezelési mechanizmusa sem teljesen tisztázott: egyesek a reentry mechanizmus, mások a kórosan fokozott ventricularis automatia mellett törnek lándzsát. Több – ezen a szakterületen igen jártas – jónevű klinikus a fokális eredet mellett áll ki, és a reentry keletkezési módot valószínűtleníti, mivel az elektrofiziológiai vizsgálatoknál nem mutathatók ki a reentry jellegzetes ismertetőjegyei (középdiasztolés potenciálok, a ritmuszavarnak programozott ingerléssel történő könnyű kiválthatósága és megszüntethetősége).

Az idiopathias kamrai tachycardiák katéterablatiós kezelése jól megalapozott terápiás eljárásnak tekinthető. Ugyanez a szervi szívbetegségben nem szenvedő betegekben föllépő kamrai extrasystolék katéterablatiós terápiajáról nem mondható el.

Arról van szó ugyanis, hogy az invazív elektrofiziológiai vizsgálatoknál a kamrai különütések gyakorta nem mutathatók ki, azok föllépése programozott elektromos ingerléssel és gyógyszeresen sem mindig provokálható. Ezért ilyenkor a szokványos elektromos aktivációs térképezési módszert („mapping”) pace-mapping technikával egészítjük ki [Ref.: a sinusrhythmus alatt az endocardium felől a feltételezett góc közelében elektromos ingerlést végzünk, és így megkeressük azt a pontot, amelynek ingerlése során a kamrai extrasystole QRS-morfológiájához legközelebb álló QRS-alakzat jön létre].

Az utóbbi néhány év folyamán 5 különböző munkacsoport összesen 90 (viszonylag kisszámú) organikus szívbetegben nem szenvedő betegről számolt be, akinél szimptomatikus kamrai extrasystolék miatt katéterablatiót végeztek. Az ectopiás góc 66 esetében (73%) a jobb kamrában, 24 esetében (27%) a bal kamrában helyezkedett el. Az esetek 22%-ában a beavatkozás 100%-os eredménnyel járt, az átlagos eredmény 93% (!). Seidl 43 betegből a katéterablatio után 3 hónap múlva az ablatióval kezelték 73%-a panasz- és tünetmentes volt. Általános tényként megállapítható, hogy a jobb kamrából eredő extrasystolék katéterablatiója sikeresebb, mint a bal kamrából származóké.

Olykor-olykor az is előfordult, hogy panaszmentességet indukáló sikeres ablatio után Holter-EKG-n kimutatható volt – a katéterablatio előtti állapothoz képest szignifikánsan ritkább fellépésű – kamrai különütés.

Az imént vázolt kitűnő eredményeket látva is, mindig vegyük a terápiás döntéshozatalkor számításba, hogy a beavatkozás nem teljesen kockázatmentes, szervi szívbetegségben a katéterablatiónál az esetek mintegy 5%-ában számíthatunk szövődményre, egészséges szívűeknél ennél szignifikánsan ritkábban, kevesebb, mint 3%-ban [Ref.: Eur. Hear J., 1993, 14, 1644-1653.]; az ismertetett – 90 beteget magában foglaló – anyagban súlyos szövődmény nem fordult elő.

Fischer Tamás dr.

A Plusz, HIV pozitívokat és AIDS betegeket segélyező alapítvány azonnali, HIV/AIDS betegségekkel, megelőzéssel kapcsolatos szakmai felvilágosítással és tanácsadással szolgál kórházak, klinikák, rendelőintézetek és orvosi rendelők részére

Telefon: (06-20) 934-9449

KÖNYVISMERTETÉSEK

Dr. Dörnyei Sándor: A magyar orvostörténeti irodalom 1715–1944

Magyar Tudománytörténeti Intézet
Magyar Orvostörténelmi Társaság,
Piliscsaba, Budapest 2002. 455 oldal

Gazda Istvánt dr. igazgató a felelős szerkesztő, akinek már előljáróban köszönetet kell mondanunk, hiszen az Orvosi Hetilap Horus rovatának mind szerzői, mind olvasói rendkívül hasznos anyagot kapnak kézbe. Korábbi évszázadok orvostörténelmi irodalmának tételes felsorolása rendkívül hasznos és óriási segítséget jelent mindennapi munkánkban.

A szerző lelkiismeretes, gondos összeállítást közöl, mégpedig nagyon sokrétűen, mint ahogy már a tartalomjegyzékből is kiderül. A főbb részek címét had adjuk meg: általános rész, a második az orvostudomány az egyes korokban, a harmadik az egyes orvosi szakágak története. Sokféle módon találkozunk a bibliográfiai

adatokkal, általános egészségügyi, majd konkrét klinikai szakágak történetével személyek, témakörök szerint, valamint az egyes elméleti és klinikai szakterületeket illetően. Szóba kerül a betegápolástól a vöröskereszten át a mentésügyig, a házi orvosi munkáig sok minden és természetesen a kutató tevékenység is, hiszen a korábbi évszázadokban is már nagyon sok és nagyon alapos tudományos munka jelent meg. Találkozhatunk mindazokkal a jeles orvostörténészekkel, akiről nem egy alkalommal tanulmányok jelentek meg Horus rovatunkban. Sokan foglalkoztak különböző általános egészségügyi kérdésekkel is, a járványoktól kezdve a megelőzésen át az egyes híres betegek gyógyításáig.

Önmagában ennek a bibliográfiai kötetnek a tanulmányozása is nagy élményt jelent mindazoknak, akik érdeklődnek az elmúlt évszázadok orvosai és történelmi forrásai iránt.

Várható a közeljövőben a kötet folytatása, mikor az utóbbi évtizedek orvostörténelmi munkáinak bibliográfiai adatait adja közre a szerző.

Hatalmas terjedelmű névmutató zárja a kötetet. Kiderül, hogy milyen sokan és sokrétűen foglalkoztak a könyvet érintő témával. Megtalálhatjuk minden alkalommal a szerző teljes nevét, természetesen a munka pontos és teljes címét, valamint az alapos bibliográfiai adatokat.

A szerző Dörnyei Sándor érdeme, hogy amikor rendelkezésre álltak gyűjtése folyamán azok az adatok, hogy egyes folyóiratcikket, illetve könyveket hol mutattak be, hol ismertettek lapszemle vagy könyvrecenzió keretében, akkor közli azon adatokat is. Tehát ki, mely folyóiratban, pontosan mikor közölt ismertést az adott műről. Ezáltal tájékozódhatunk sok-sok alkotás utóéletéről is, hogyan fogadta kora, a későbbi időszakok, mikor írtak róla, hogyan mutatták be széles körben az olvasóknak.

Az előbbieken vázoltak bizonyára kedvet teremtenek, hogy minél többet vegyék kézbe Dörnyei Sándor dr. kötetét, helyezték el könyvtárunkba, hiszen bármikor szükség lehet rá, amikor valakiről vagy valamiről, eseményről, betegségről adatot keresünk.

Vértes László dr.

HÍREK

Felhívás

A Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Szak- és Továbbképzési Központja a 30/2002. (V. 24.) Eü. M. rendelete alapján felvételt hirdet „Egészségbiztosítás” ráépített szakorvosképzésre jelentkező orvosok részére.

A ráépített szakképzésre általános orvosi oklevéllel és bármely klinikai alapszakképzéssel rendelkező orvosok jelentkezhetnek. A képzési idő 2 év, melyet akkreditált biztosítási gyakorlatot végző egészségügyi szolgáltatónál kell eltölteni. Az elméleti képzés szemeszterenként 50 óra, a gyakorlati képzés 2–2 hónap belgyógyászati, traumatológiai, pszichiátriai

illetve orvosszakértői gyakorlatot folytató osztályon teljesítendő. Az alapszakképzés gyakorlati időbe történő esetleges beszámításáról az egyetem dönt.

Az 50 órás elméleti képzés egyhetes tanfolyam keretében történik szemeszterenként.

Az első szemeszter elméleti tanfolyamára 2003. október 27–31. között kerül sor.

A szakorvosképzés tematikája és menete a négy egyetemen országosan egységes. A képzés önköltséges, a beiratkozás díja szemeszterenként 26 500 Ft/fő, amely magában foglalja a tanfolyam díját. A gyakorlati képzés térítési díja a mindenkor rezidensképzés térítési díjával azonos, jelenleg 41 000 Ft/fő/hó.

A jelentkezéseket 2003 szeptember 20-ig a DE OEC Szak- és Továbbképzési Központjához [Debrecen, 4012 Nagyerdői krt. 94., Pf. 69., tel./fax: (06-52) 424-923] kell megküldeni. A jelentkezéshez mellékelni kell az oklevél és az alapszakképzésre vonatkozó

szakorvosi bizonyítvány másolatát. A szakképzéssel kapcsolatos további információk a DE OEC Igazságügyi Orvostani Intézetnél szerezhetők be. Dr. Varga Mihály

tel./fax: (06-52) 416-885

Meghívó

A Fővárosi Szent János Kórház Tudományos Bizottsága 2003. szeptember 25-én 14 órakor tudományos előadást rendez a kórház Auditoriumában.

Téma: Klinikopatológia

Üléselnök: Prof. Dr. Bodó Miklós

Minden érdeklődőt szeretettel várunk.

Felhívás

A Budapesti Orvostudományi Egyetemen 1963-ban végzetek évfolyamtalálkozót szerveznek 2003. szeptember 27-én (szombaton) 19 órai kezdettel a Hélia Szállóban (Budapest, XIII. Kárpát u. 62–64.).

A rendezvényről további felvilágosítás: Sipos Alice, MOTESZ Kongresszusi és Utazási Iroda, (tel: 311-6687) vagy dr. Tury Peregrin tel: (06-70) 311-4550 e-mail: tury@hiete.hu

A Diabetológia és Anyagcsere Alapítvány és a Magyar Kardiológusok Társasága „A diabetes mellitus és a szív” címmel közös tudományos ülést szervez.

A tudományos ülés időpontja: 2003. október 7. (kedd) 10⁰⁰–17³⁰

A tudományos ülés helyszíne: Danubius Thermal Hotel Helia (1133 Budapest Kárpát u. 62–64.) A tudományos program fővédnöke: Prof. Dr. Magyar Kálmán akadémikus

Szervezők:

Dr. Somogyi Anikó, Dr. Pusztai Péter, Dr. Sárman Beatrix, Dr. Ruzicska Éva, Herold Magdolna. Technikai segítséget nyújt: WEBműves Bt.

A tudományos ülés diabetológus, kardiológus és belgyógyász szakorvosjelöltek, valamint PhD-hallgatók számára pontszerző – az akkreditáció folyamatban van. A részvétel ingyenes. Részvételi szándékát az alábbi címre kérjük visszajelezni, ezzel nagymértékben segíti munkánkat:

Semmelweis Egyetem – ÁOK

II. Belgyógyászati Klinika

1088 Budapest Szentkirályi u. 46.

telefon: 266-0926, fax: 266-0816

e-mail:

jelentkezes@cukorbetegkert.hu

További információk:

http://www.cukorbetegkert.hu

Program

10⁰⁰–10¹⁵ Ünnepélyes megnyitó

Prof. Dr. Magyar Kálmán

10¹⁵ Szekció I.

Epidemiológia – elméleti alapok

Üléselelnök: Prof. Dr. Zámolyi Károly

10¹⁵–10³⁵ A diabetes mellitus és a cardiovascularis szövődmények epidemiológiája

Dr. Gyimesi András

10³⁵–10⁵⁵ A metabolikus szindróma koncepciójának fejlődése (elméleti alapok)

Prof. Dr. Jermendy György

10⁵⁵–11¹⁵ Az IFG és az IGT cardiovascularis vonatkozásai

Dr. Kerényi Zsuzsa

11¹⁵–11³⁰ Megbeszélés

11³⁰–11⁴⁵ Szünet

11⁴⁵ Szekció II.

Az ischaemiás szívbetegség diabetosban

Üléselelnök: Dr. Somogyi Anikó

11⁴⁵–12¹⁵ A cukorbeteg infarktuszának jellemzői és speciális terápiája

Prof. Dr. Simon Kornél

12¹⁵–12³⁵ A revascularisatio sajátosságai diabetosban

Prof. Dr. Keltai Máttyás

12³⁵–12⁵⁵ Az ischaemiás reperfusio sajátosságai diabetosban

Prof. Dr. Róth Erzsébet

12⁵⁵–13⁰⁵ Az autonóm neuropathia cardiovascularis vonatkozásai

Prof. Dr. Kempler Péter

13⁰⁵–13³⁰ Megbeszélés

13³⁰–14³⁰ A Diabetológia és Anyagcsere Alapítvány és a Magyar Kardiológusok Társaságának fogadása a tudományos ülés résztvevői számára

14³⁰ Szekció III.

Diabeteses cardiomyopathia

Üléselelnök: Prof. Dr. Tulassay Zolt

14³⁰–14⁴⁰ Patofiziológia – szövevettan

Prof. Dr. Zámolyi Károly

14⁴⁰–15⁰⁰ Diagnosztika

Prof. Dr. Forster Tamás

15⁰⁰–15²⁰ Terápia

Dr. Nádházi Zoltán

15²⁰–15⁴⁰ A késői cardiovascularis szövődmények korai jelei gyermekkori diabetosban

Dr. Körner Anna

15⁴⁰–15⁴⁵ Szünet

15⁴⁵ Szekció IV.

Terápiás vonatkozások

Üléselelnök: dr. Kónya László

15⁴⁵–16⁰⁵ Potenciális cardiovascularis rizikófaktorok diabetosban (elméleti kérdések)

Prof. Dr. Parragh György

16⁰⁵–16²⁵ A metabolikus szindróma és az ISZB kezelésének összefüggései (gyakorlati kérdések)

Dr. Hosszúfalusi Nóra

16²⁵–16⁴⁵ A hipertónia kezelése cukorbetegben (nemzetközi vizsgálatok értékelése)

Dr. Nagy Viktor

16⁴⁵–17⁰⁵ Mibe kerül nekünk mindez?

Dr. Vértes András (Gazdaságkutató Intézet)

17⁰⁵–17²⁰ Megbeszélés

17²⁰ Zárszó

Prof. Dr. Karsai György, a Diabetológia és Anyagcsere Alapítvány kuratóriumának elnöke

Az egészségügyi, szociális és családügyi miniszter Dr. Rozgonyi Ferencnek, a Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Mikro-

biológiai Intézet volt igazgatójának több évtizeden át végzett, kiemelkedő szakmai munkássága elismeréseként **Batthyány-Strattmann László Díj**-at adományozott.

Meghívó

A tízéves Magyar Bioetikai Társaság meghívja Önt „Az ember méltósága” című 13. Nemzetközi Konferenciájára.

Időpontja: 2003. szeptember 15. (hétfő), 16. (kedd) és 17. (szerda)

Színhelye:

Albert Schweitzer Otthon Tanácskozó terem (1146 Budapest, Hermina út 51.)

A konferencia védnökei:

Prof. Dr. Kopp Mária intézetigazgató egyetemi tanár

Prof. Dr. Vízi E. Szilveszter, a Magyar Tudományos Akadémia elnöke

Szervező:

a Magyar Bioetikai Társaság Elnöksége

Regisztráció: 2003. szeptember 14. (vasárnap) 15–18 óra között, 15. (hétfő) 8–9 óra között

Program

2003. szeptember 15. (hétfő)

9⁰⁰ Elnöki megnyitó: Ferenz Antal

Üléselelnök: Simon Lajos

9¹⁵ Ferenz Antal: Az emberi méltóság bioetikai értelmezése

10¹⁰ Lőrincz Jenő: Az emberi méltóság és a tudományos kutatás

11⁰⁵ Kávészünet

Üléselelnök: Ferenz Antal

11²⁰ Tringer László: A kábítószer és az emberi méltóság

12²⁰ Hámori Antal: Az emberi méltóság védelme az egyházi jogban

13³⁰ Ebédészünet

Üléselelnök: Pruzsinszky József

15⁰⁰ Jenei Ilona: Az emberi méltóság tiszteletére való nevelés kérdései

15⁴⁵ Sándor Judit: Az emberi méltóság védelme a nemzetközi jogban

16³⁰ Kávészünet

16⁴⁵ Kerekasztal – megbeszélés

Moderátor: Velkey György

Részvevők: Csóky András, Makó János, Oszvald Péter, Takács Ágoston, Záborszky Magda

2003. szeptember 16. (kedd)

Üléselelnök: Somosi György

9⁰⁰ Daróczy Kálmán: Az emberi méltóság és a piacgazdaság

10⁰⁰ Sámsondi Kiss György: Az emberi méltóság érvényesítése az épített környezetben

10⁴⁵ Kávészünet

11¹⁵ Bándy Gyula: Az ember méltóságának kérdése a környezetvédelem jogalkotásában és jogalkalmazásában

12³⁰ *Jancsó Gábor*: Az emberi méltóság és a közlekedés
13³⁰ Ebédszünet
Üléselnök: *Pákozdi Lajos*
15⁰⁰ *Vecsei Miklós*: A hajléktalan emberi méltósága
15⁴⁵ Kávészünet
16⁰⁰ Kerekasztal – megbeszélés
Moderátor: *Somosi György*
Témája:
Az egészség évtizedének „Johan Béla” Nemzeti Programja, különös tekintettel a Nemzeti Környezetegészségügyi Akcióprogramra
Résztevők: *Dura Gyula, Török László, Monspart Sarolta*

2003. szeptember 17. (szerda)

Üléselnök: *Kocsis Magda*
9⁰⁰ *Jáki Szaniszló*: Az emberi méltóság metamorfózisai
9⁴⁵ *Iván László*: Az idős ember méltósága
10³⁰ Kávészünet
Üléselnök: *Záborszky Magda*
11⁰⁰ *Molnár Péter*: Az egyén méltóságának érvényesülése a közösségekben
11⁴⁵ *Fekete Tamás – Szakos Éva*: Az emberi méltóság a családban
12³⁰ *Szarka Miklós*: A klinikai lelki-gondozó tennivalói az emberi méltóság területén
13¹⁵ Konferencia záró

13³⁰ Ebédszünet
14³⁰ Ünnepi közgyűlés
Hozzászólások minden előadás után.

Az Orvosi Hetilap 2003, 144, 1560. oldalán megjelent (CXXXVII. sorozat) OH-QUIZ-re két helyes megfejtés érkezett, beküldjük *Sefcsukné Dr. Grézi Katalin* (Géderlak) és *Dr. Szeberényi Júlia* (Budapest). Mindkettőjüknek szívvel gratulálunk. A szerencse ezúttal *Dr. Szeberényi Juliának* kedvezett. Nyereményét – a Medicina Könyvkiadó 5000 Ft értékű könyvtulajdonát – postán küldjük el.

A rendezvények és a kongresszusi híryanagok leadásának határideje a lap megjelenése előtt **40 nap, a 6 hetes nyomdai átfutás miatt.**

Kérjük megrendelőink szíves megértését.

Medicina Könyvkiadó Rt.

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

Az **Országos Vérellátó Szolgálat Egri Területi Vérellátója** felvételt hirdet *orvosi állás* betöltésére. Előnyt jelent az igazolt nyelvtudás és az alábbi szakvizsgák valamelyike: transzfuziológia, hematológia, belgyógyászat, intenzív terápia, klinikai laboratórium. Lakhatás megoldható. Szakvizsga nélküli, illetve rezidens orvosok jelentkezését is várjuk. Bérézés megállapodás szerint. Érdeklődni lehet *Dr. Molnár Miklós* területvezető főorvosnál. Telefon: (06-36) 411-422/2608-as mellék.

A **Hajdú-Bihar Megyei Önkormányzat Kenézy Gyula Kórház-Rendelőintézet** [4043 Debrecen, Bartók Béla út 2–26., telefon: (06-52) 511–818] mb. főigazgatója pályázatot hirdet *klinikai laboratóriumi szakorvos* részére. Pályázati feltételek:
– klinikai laboratóriumi vizsgálatok szakvizsga,
– büntetlen előélet.

Csatolandó:
– végzettséget igazoló okiratok másolatai (diploma, szakvizsga-bizonyítvány),
– eddigi munkaviszony igazolása,
– szakmai önéletrajz,
– nyelvvizsga-bizonyítvány másolata,
– 1 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány,
– OONY-ba vételről igazolvány,
– nyilatkozat arról, hogy az illetékesek a pályázati anyagot megismerhesék.

Bérézés: a Kjt. szerint.
Határidő: a megjelenéstől számított 30 napon belül.
Pályázatok benyújtása:
Dr. G. Kiss Gyula mb. főigazgató.

Fővárosi Önkormányzat Károlyi Sándor Kórház és Rendelőintézet (1041 Budapest, Nyár utca 103.) kórházi orvos-igazgatója pályázatot hirdet az alábbi *orvosi állás* betöltésére. Gyermekortopédiában járatos ortopéd szakorvost keresünk heti három délutánra (hétfő, kedd, csütörtök).

1042 Budapest, Jókai utca 1. Jelentkezés: *Dr. Lengyel Zsuzsanna* főorvosnál, telefon: 369-2333

A **Medical Tribune Kiadó** főállású, németül tudó *szaklapszerkesztőt* keres. Az állás betöltéséhez szükséges:
– általános orvosi diploma,
– számítógépes szövegszerkesztői ismeret (Windows, Word),
– szakfordítói tapasztalat. Szakmai önéletrajzát az alábbi címre várjuk: *Illés Orsolya*, Medical Tribune Kiadó Kft., Orvostovábbképző Szemle szerkesztősége, 1300 Budapest Pf. 157. Az állás azonnal betölthető. Szakmai képzést-továbbképzést a kiadón belül biztosítunk, így szerkesztői munkát még nem végzett kollégák jelentkezését is várjuk. Medical Tribune Orvostovábbképző Szemle Gyermekgyógyászati Továbbképző Szemle Nőgyógyászati és Szülészeti Továbbképző Szemle European Journal of Gastroenterology & Hepatology

REFLUX



Quamatel[®]!

(famotidin)

Gastro-oesophagealis reflux betegség esetén
naponta 2 x 20–40 mg javasolt



RICHTER GEDEON RT.

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.

Operatív Marketing Osztály: 431-4010 Orvostudományi Főosztály: 431-5780

További részletes információt az alkalmazási előírat tartalmaz!

SIMVOR

simvastatin

90%-OS
TÁMOGATÁS

ELÉRHETŐ CÉLOK MÉG ELÉRHETŐBB ÁRON

SIMVOR 40 mg



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

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

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

RANBAXY



MEDICO UNO

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

SIM03/001

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

ORVOSI HETILAP

A l a p í t v a 1 8 5 7 - b e n

144. évfolyam, 38. szám

2003. szeptember 21.

560 Ft

A gyulladós bélbetegségek etiopatogenezise 1853

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

Az angiotenzin-II-receptor-gátlás klinikai alkalmazásának kardiológiai és diabetológiai aspektusai 1861

KLINIKAI TANULMÁNYOK

A születés időpontja gyermekkori lymphoid leukaemiában 1869

TOVÁBBKÉPZÉS

A dendritikus sejtek immunbiológiája és felhasználásuk a klinikai gyakorlatban 1873

MINDENNAPOK GYAKORLATA

Felső légúti infekciók (tonsillopharyngitis acuta, rhinosinusitis acuta, otitis media acuta) kezelése 1881

Az akut pancreatitis kezelése 1883

IN MEMORIAM

Dr. Flerkó Béla (1924–2003) 1887

HORUS

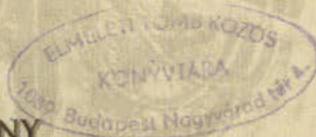
100 éves a Budai Irgalmasrendi Kórház épülete 1889

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK

..... 1891

HÍREK

..... 1896



A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Atacand[®] PLUS

candesartan cilexetil-
hydrochlorothiazid



16/12,5 mg

A kövütmény részletes ismertetését az alkalmazási előírást tartalmazza. OGYI-eng. száma: 12695/40/2001 HU

**Előrelépés
a hipertónia
kezelésében!**

**16/12,5 mg
Atacand[®]
PLUS**

**16 mg
Atacand[®]**

**8 mg
Atacand[®]**

AstraZeneca 

ÉLEN AZ ÉRTÉKTEREMTÉSBEN

H-2045 Törökbálint, Park u. 3. Tel.: 23-517-300, Fax: 23-517-457, www.astrazeneca.hu

ORVOSI HETILAP

144. évfolyam 38. szám – 2003. szeptember 21.



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította • Established by
MARKUSOVSZKY LAJOS (1857)

Főszerkesztő • Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes • Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

Szerkesztőbizottság • Editorial Board

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

Szerkesztőségi főmunkatársak • Senior editors

Rácz Károly dr. és Regöly-Mérei János dr.

Szerkesztők • Editors

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

Rovatgondozó munkatársak • Column care coworkers

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

Nemzetközi Tanácsadó Testület • International Advisory Board

Elnök • President

G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

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

Kiadja a Medicina Könyvkiadó Rt.,
1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.
A kiadásért felel a Medicina Könyvkiadó Rt. igazgatója
Szerkesztőség: 1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.
Levélcíme: 1245 Budapest 5., Pf.: 1012
Telefon: (361) 354 1890, (361) 354 1170 Telefax: (361) 269 0100
E-mail: orvosi.hetilap@axelero.hu
Honlap: www.medicina-kiado.hu
A laptervet készítette: Varsányi György
Tördelőszerkesztők: Fenyő Zsuzsanna és 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 38. szám – 2003. szeptember 21.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

September 21., 2003. Volume 144. No. 38.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

A gyulladással járó bélbetegségek etiopatogenezise
Lakatos László dr., Lakatos Péter László dr. 1853

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

Az angiotenzin-II-receptor-gátlás klinikai
alkalmazásának kardiológiai és diabetológiai
aspektusai
Winkler Gábor dr., Jermendy György dr.,
Matos Lajos dr. 1861

KLINIKAI TANULMÁNYOK

A születés időpontja gyermekkori lymphoid
leukaemiában
Kajtár Pál dr., Fazekasné Kis Mária, Méhes Károly dr. 1869

TOVÁBBKÉPZÉS

A dendritikus sejtek immunbiológiája és felhasználásuk
a klinikai gyakorlatban
Galamb Orsolya, Molnár Béla dr., Tulassay Zsolt dr. 1873

MINDENNAPOK GYAKORLATA

Felső légúti infekciók (tonsillopharyngitis acuta,
rhinosinusitis acuta, otitis media acuta) kezelése
Ludwig Endre dr. 1881

Az akut pancreatitis kezelése
Pap Ákos dr. 1883

IN MEMORIAM

Dr. Flerkó Béla (1924–2003)
Halász Béla dr. 1887

HORUS

100 éves a Budai Irgalmasrendi Kórház épülete
Gömör Béla dr. 1889

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK

HÍREK

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

Etiopathogenesis of inflammatory bowel
diseases (IBD)
Lakatos, L., Lakatos, P. L. 1853

REVIEW ARTICLES

Cardiological and diabetological aspects of
the therapy with angiotensin receptor
blocking agents
Winkler, G., Jermendy, Gy., Matos, L. 1861

CLINICAL STUDIES

Month of birth in childhood acute lymphoblastic
leukemia
Kajtár, P., Fazekasné, Kis, M., Méhes, K. 1869

FURTHER EDUCATION QUESTIONS

Immunobiology of dendritic cells and their
application in clinical practice
Galamb, O., Molnár, B., Tulassay, Zs. 1873

EVERYDAY PRACTICE

Treatment of the upper respiratory tract infections
Ludwig, E. 1881

Treatment of acute pancreatitis
Pap, Á. 1883

IN MEMORIAM

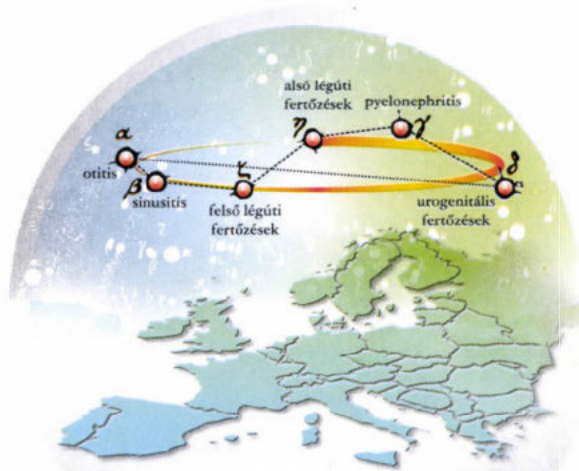
Béla Flerkó (1924–2003)
Halász, B. 1887

HORUS

Centenary of the Building of Polyclinic of the
Hospitalier Brothers of St. John of God in Budapest
Gömör, B. 1889

FROM THE LITERATURE

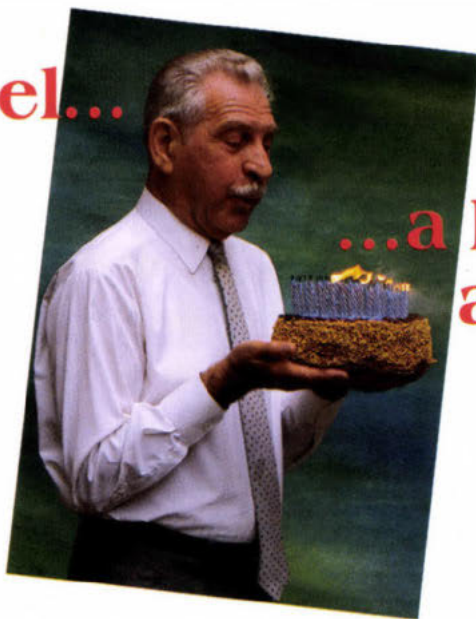
NEWS



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

**Európa kedvelt
cephalosporinja**

Fújja el...



**...a krónikus bronchitis
akut exacerbációját!**

•
kiemelkedő aktivitás a Haemophilus influenzae ellen

•
gyógyszerinterakció nem ismert

•
napi egyszeri adagolás



RICHTER GEDEON RT.

Fujisawa

1103 Budapest, Gyömrői út 19–21.

Operatív Marketing Osztály: 431-4010 Orvostudományi Főosztály: 431-5773

További részletes információt az alkalmazási előírás tartalmaz.

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 útműtató gondos tanulmányozása és a kéziratnak az abban foglaltak szerinti elkészítése meggyorsítja a kéziratok szerkesztőségi feldolgozását.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A statisztikai módszereket és azok irodalmát is meg kell adni.

Ötven alatti esetszámnál 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 alcímetek kapjanak.

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

6. Irodalmi hivatkozások. Csak azok az irodalmi hivatkozások sorolhatók fel, melyekre a szövegben utalás történt és direkt kapcsolatban vannak a kutatótt problémával. A hivatkozásokat 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 történjenek.

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

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

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

Az ábrákon és táblázatokon ugyanazon adatok ne szerepeljenek.

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

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

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

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

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

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

Az el nem fogadott kéziratokat nem küldjük vissza.

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

A gyulladáshos bélbetegségek etiopatogenezise

Lakatos László dr.¹ és Lakatos Péter László dr.²

Csolnok Ferenc Kórház, I. sz. Belgyógyászati Osztály, Veszprém

(osztályvezető főorvos: Rednik András dr.)¹

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest
(igazgató: Farsang Csaba dr.)²

A gyulladáshos bélbetegségek (IBD) kialakulásában különböző környezeti tényezők és host faktorok (genetikai, epithelialis, immun- és nem immun tényezők) egyaránt szerepet játszanak. Bizonyítottnak tekinthető a patogenezisben a genetikai meghatározottság szerepe, amely poligénes természetű. Úgy tűnik, hogy egyes gének általában az IBD-re való fogékonyságot hozzzák, mások ezen belül a colitis ulcerosára (UC), vagy a Crohn-betegségre (CD) való hajlamot, illetve a betegség fenotípusát (enyhe vagy súlyos, agresszív, lokalizált vagy kiterjedt stb.) befolyásolják. A környezeti tényezők közül a normális bélflóra és a dohányzás, és valamelyest a nem szteroid gyulladáshos gátlók szerepe tűnik leginkább igazoltnak, konkrét kórokozó, étrendi tényező, pszichés faktorok szerepét a betegség kiváltásában nem lehetett bizonyítani. Mai elképzelésünk szerint valamilyen enterális (valószínűleg a normális bélflórából származó) antigének a fokozottan permeábilis mucosális barrieren átjutva, az antigénfeldolgozás után nem a szokásos, toleranciához vezető regulátoros immunválaszt idézik elő, hanem [CD-ben Th- (helper)]¹ sejtekhez, UC-ben Th2 vonalhoz kötött) gyulladáshos választ indukálnak. A gyulladáshos következtében a mucosa permeabilitása tovább romlik, még több antigén jut be, az immunrendszer (és a kísérő nem immun mechanizmusok) eltérései miatt a defektív immun- és reparatív mechanizmus nem képes a folyamatot leállítani („downregulálni”). Az eredmény krónikus gyulladáshos és szövetkárosodás lesz. A CD első sorban antigén által vezérelt, T-lymphocytá dependens folyamat, míg a colitis ulcerosa patogenezisében nagyobb szerepe van magának az intestinalis epithelnek, illetve az aktivált neutrophil granulocytáknak.

Kulcsszavak: gyulladáshos bélbetegségek, IBD, colitis ulcerosa, Crohn-betegség, etiopatogenezis, genetikai tényezők, immunológiai tényezők

Etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases (IBD). The pathogenesis of IBD is only partly understood; various environmental and host (e.g. genetic-, epithelial-, immune and non-immune) factors are involved. It is a multifactorial polygenic disease with probable genetic heterogeneity, some genes are associated with IBD itself, while others increase the risk of ulcerative colitis (UC) or Crohn's disease (CD) or are associated with disease location and/or behaviour. The role of environmental factors, in particular, enteric antigens, smoking and non-steroid anti-inflammatory drug use has been well established. However up-till now no proof of a role of any unique pathogenic bacteria or special dietary and/or psychosocial factor has been identified. In this hypothesis, the disease may develop in a genetically predisposed host as a consequence of disregulated immune response to environmental, in particular, enteric antigens, resulting in a continuous immune-mediated inflammation (in CD predominantly Th-1, in UC a modified Th-2 mechanisms are involved) and not in tolerance. As a consequence, the permeability of mucosa and the antigen challenge increases, in contrast, the disregulated immune response is unable to downregulate the inflammatory process. This will result in a continuous inflammation and tissue damage. The pathogenesis of CD is thought to be mainly an antigen driven, T-lymphocyte dependent process, while in UC the role of epithelial factors and activated granulocytes are essential.

Key words: inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, etiopathogenesis, genetics, immunology

A gyulladáshos bélbetegségeket hagyományosan ismert és ismeretlen etiológiájú csoportokra szokás felosztani. Szorosabb értelemben az utóbbiakat szokták nem specifikus, idült gyulladáshos bélbetegségeknak, angol rövidítéssel IBD-nek nevezni, ide tartozik a colitis ulcerosa (UC) és a Crohn-betegség (CD). Az a megállapítás, hogy ismeretlen eredetű, ma már csak részben igaz, mert az utóbbi évtizedben hatalmas haladás történt az etiopatogenezis feltárásában. Ennek gyakorlati jelentősége is van, mivel a

korábbi, nagyrészt empirikus terápiával ellentétben az újabb kezelési eljárásokat ma már tudatosan, a patogenezis megismert elemeit (citokinek, bélflóra stb.) célozva dolgozzák ki.

A tanulmány célja az IBD patogenezisére vonatkozó jelenlegi ismereteink áttekintése.

Epidemiológia

Az IBD kórereditének megértéséhez sokban hozzájárultak az epidemiológiai kutatások eredményei. A gyulladáshos bélbetegségek előfordulásában megfigyelhető jelentős földrajzi különbségek, a betegség magasabb

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Rövidítések: IBD = gyulladáshos bélbetegség; UC = colitis ulcerosa; CD = Crohn-betegség

prevalenciája gazdaságilag fejlettebb, iparosodott országokban, városias környezetben, magasabb iskolai végzettségűeknél, szellemi foglalkozásúaknál (11) a „nyugatias” életmóddal, urbanizációval kapcsolatos környezeti tényezők szerepét vetik fel. Az utóbbi két évtizedben a betegség gyakoriságában megfigyelhető gyors kiegyenlítődés (a magas incidenciájú területeken az előfordulás stagnál, a kevésbé frekvenciált területeken emelkedik) ugyancsak környezeti hatásra utal.

Az IBD előfordulásában megfigyelhető *rassz- és etnikai* különbségek (fekete bőrűeknél ritka, askhenázi populációban gyakoribb a betegség, de ez is földrajzilag, illetve migrációval változik), a gyakori családi előfordulás, a betegség kettős, genetikai és környezeti meghatározottsága mellett szólnak (33). A betegség a két nemet megközelítően azonos arányban érinti, ezen belül CD-ben enyhe női, UC-ben minimális férfi túlsúly figyelhető meg (43). Az IBD kezdete leggyakrabban a késő serdülőkorra, *kora felnőttkorra* esik. Néhány tanulmányban egy második csúcsot is ki tudtak mutatni, 50–70 év között (20), mások ezt nem tudták megerősíteni (52).

Az UC incidenciája világszerte 0,5 és 24,5/10⁵ között van, a CD-é 0,1 és 11/10⁵ között. A prevalencia hasonló földrajzi megoszlást és hasonlóan jelentős szórást mutat. UC-ben a prevalencia 3–200, CD-ben 1–90/10⁵ lakos között változik. Az UC és a CD aránya közeledik az egyhez, a korábbi 4–5:1 helyett jelenleg jellemzőbb a 1,5–2:1 (52).

A patogenezis tényezői

Mai elképzelésünk szerint a gyulladáshoz vezető bélbetegségek genetikailag fogékony egyénben bizonyos környezeti, elsősorban enterális, mikrobiális antigének és a mucosális immunrendszer sajátos kölcsönhatása révén alakulnak ki. Egyre nyilvánvalóbbnak tűnik, hogy mind környezeti, mind genetikai tényezők fontosak nemcsak a betegségre való hajlam kialakításában, hanem a betegség viselkedésének, terápiás befolyásolhatóságának meghatározásában.

Ha az IBD patogeneziséről beszélünk, akkor nem lehet megkerülni azt a kérdést, hogy tulajdonképpen hány betegségről van szó? Egy betegségről, IBD-ről? Kettőről, UC-ről és CD-ről? Lehetséges, hogy több, különböző eredetű betegség tartozik ide, amelyeknek a megjelenése hasonló? Van-e patogenetikai alapja az alcsoportok elkülönítésének?

Környezeti tényezők

Mikrobiológiai tényezők

Mikrobiológiai tényezők szerepe kétféle módon merül fel az IBD patogenezisében (22), valamely patogén kórokozó primer szerepe, illetve a normális (commensalis) bélflóra szerepe.

Kórokozók primer oki szerepe

A gyulladáshoz vezető bélbetegséget „okozó” mikroorganizmus keresése egyidős a betegség első leírásával (4).

Az IBD lokalizációja, klinikai képe, a fertőzéses enterocolitisekhez való hasonlatossága miatt kezdetből kézenfekvőnek tűnt az infekciós eredet. Az idők során számos baktérium (*Diplostreptococcus*, *E. coli*, *Proteus*, *Yersinia*, *Clostridium*, *Shigella*, *Mycobacterium*, stb.) és vírus (rotavírus, Norwalk, kanyaró) oki szerepét vetették fel.

Az utóbbi évtizedben a CD patogenezisében a legnagyobb érdeklődés a *Mycobacterium paratuberculosis* szerepét kíséri. Eddig sem a kórokozó direkt kimutatása (szövetteni kép, tenyésztés, polimeráz láncreakció), sem a *Mycobacterium* elleni immunreakció igazolása nem volt meggyőző, az antituberkulotikus terápiás kísérletek sem voltak sikeresek (26).

Különböző epidemiológiai tanulmányokban mutatták ki, hogy a perinatalis kanyaróvírus-fertőzés, sőt a kanyaróoltás is fokozza a későbbi IBD, elsősorban a CD kialakulásának esélyét (39). A születés körüli sérülékeny periódusban történő fertőzés immuntoleranciához, a vírus túléléséhez vezethet. *Wakefield* elmélete szerint a CD egy krónikus granulomatous vasculitis, amely a kanyaróvírus érendothelen belüli fennmaradására bekövetkező reakció (67). Más kutatók azonban nem tudták megerősíteni a fenti adatokat, az epidemiológiai vizsgálatok eredményei is ellentmondásosak.

Normál, „commensalis” bélflóra

A mucosális immunrendszer kifejlődése csaknem teljesen a bél baktériumflórájától függ, a mucosális immunszisztéma ugyanakkor toleráns a saját flórával szemben. Bizonyos körülmények között (pl. mucosális barrier károsodása) ez a tolerancia sérül, a normális bélflóra patogenetikai jelentőségű lehet (45).

Bizonyos citokin (pl. IL-2, IL-10) knockout egerekben, normális környezetben spontán colitis fejlődik ki, míg csíramentes környezetben ez nem jön létre. CD-ben a széklet elterelésével a distalis szakaszban a betegség remisszióját lehet elérni, ami a béltartalom jelentőségét igazolja a gyulladáshoz vezető folyamat fenntartásában (10). IBD-ben megfigyelték a bélflóra összetételének megváltozását. UC-ben fokozottan adhezív coliform baktériumok túlsúlyát, a bifidobaktériumok számának csökkenését, CD-ben az enterobaktériumok arányának növekedését, bifidobaktériumok és bacteroidesek csökkenését írták le (50). A közelmúltban IBD-ben a bélmucosában nagy számban mutattak ki baktériumokat, melyek száma a betegség aktivitásával párhuzamosan nőtt. Újabban a probiotikus terápiás kísérletek is az érdeklődés előterébe helyezik az enterális flóra szerepét.

Mai elképzelésünk szerint az IBD etiopatogenezisében egyik kulcstényező az endogén, enterális mikroflórával szembeni tolerancia legalábbis részleges elvesztése.

Étrendi tényezők

A tápcsatorna jelentős részét érintő gyulladáshoz vezető folyamatban kézenfekvőnek tűnik valamilyen étrendi tényező, mint lumenális antigén etiológiai szerepe. Többek között a finomított szénhidrátok (27), margarin, „nyugatias étrend”, ételízesítők, tehéntej (61) kockázatonövelő, a zöldség-, gyümölcsfélék kockázat-

csökkentő szerepe merült fel (59). Mai tudásunk szerint azonban semmiféle bizonyíték nincs bármilyen érendi tényező kóroki szerepére.

Dohányzás

A dohányzás fontos környezeti tényező IBD-ben, bár a pontos hatásmechanizmus még nem ismert. Igazoltnak tekinthető, hogy a dohányzás csökkenti az UC kialakulásának esélyét (57), dohányosokban az UC lefolyása enyhébb, a vizsgálatok egy része dózisfüggőséget is kimutató. A dohányzás abbahagyása viszont úgy tűnik, hogy fokozza a betegség kialakulásának kockázatát, és rövid távon súlyosbíthatja a lefolyást (5).

CD-ben mind az aktuális, mind a korábbi dohányzás dózisfüggően növeli a betegség kialakulásának esélyét, súlyosbítja lefolyását, rontja a gyógyszeres kezelés eredményét, növeli a sebészi beavatkozás valószínűségét. Nőkben a kockázat kifejezettebb. A dohányzás elhagyása viszont kedvező hatású a betegség lefolyására (8).

A dohányzás fokozza a colonban a nyáktermelést, csökkenti a colon motilitását, de nem változtatja meg az intestinalis permeabilitást. Befolyásolja a celluláris és a humorális immunitást, gátló hatása a Th2 sejtek működésére, de nincs hatása a Th1 sejtekre, ami magyarázhatja az eltérő hatást a két betegségben (8). Újabb kutatások családi előfordulású IBD-ben valószínűsítik, hogy a dohányzás olyan környezeti tényező lehet, ami genetikusan hajlam esetén az UC, vagy CD fenotípust meghatározza (7).

Gyógyszerek

A nem szteroid gyulladásgátló szerek (NSAID) az IBD fellángolását idézhetik elő, sőt elindíthatják a betegséget (28). Ezt a hatást korábban elsősorban a ciklooxygenáz (COX)-1 hatással hozták kapcsolatba. A szelektív COX-2 gátlók hatása ellentmondásos. A gyulladt mucosában fokozott COX-2-expressziót lehet kimutatni, ennek gátlása indokolt lenne, viszont az enzim gátlása késlelteti a gyógyulást.

A metaanalízisek szerint a fogamzásgátlók szedése minimálisan növeli a gyulladós bélbetegségek, elsősorban a CD kialakulásának esélyét (60). A kockázat időarányosan nagyobb. A betegség lefolyására kifejtett esetleges hatásról nincs elégséges adat.

Appendectomia

A közelmúltban került előtérbe az *appendectomia* szerepe. Több tanulmányban kimutatták, hogy (különösen a 20 éves kor előtt történt) *appendectomia* csökkenti a későbbi UC kialakulásának esélyét (3). Az appendix immunológiai vagy antigén szerepe vetődött fel. A CD gyakoribb *appendectomia* után, de az oki kapcsolat kérdéses.

Stressz

A pszichés stressz, különösen az elhúzódó stressz kísérteties és klinikai adatok szerint az IBD relapsusát idézheti elő, de bizonytalan, hogy a kiváltásban van-e szerepe. A stressz csökkenti a colonban a nyáktermelést, fokozza a nyálkahártya permeabilitását, befolyásolja az immunrendszer működését (25).

Perinatalis tényezők

A perinatalis tényezők közül az anyatejes táplálás preventív hatása mellett a csecsemőkori hasmenéses betegségek, visszatérő légúti infekciók, valamint az ún. *oversheltered child* (túlzottan óvott gyermek) kockázatonövelő szerepe merül fel (15).

Host faktorok

Genetikai tényezők

Epidemiológiai és klinikai megfigyelések alapján régóta valószínűsíthető volt, hogy a gyulladós bélbetegségben fontos szerepet játszanak a genetikai tényezők (családi halmozódás, rassz, etnikai különbségek stb.). Az utóbbi időben egyre több molekuláris genetikai bizonyítékot is kapunk a betegség háttéréről. A közelmúltban fejeződött be az a hatalmas munka (Human Genom Organisation: HUGO) amely szekvenciálisan ismertté tette az emberi genomot. A gén „térképszerű” megismerésétől az egyes betegségekhez a kapcsolatot megtalálni további aprólékos munkát igényel (23).

Az utóbbi évtizedben az IBD-vel kapcsolatos genetikai ismeretek fejlődése rendkívüli jelentőségű. A CD-re való hajlamot hordozó első gén kimutatása áttörést jelent a betegség etiopatogenezisének a kutatásában. Bizonyítottak tekinthető, hogy a betegségre való hajlam az esetek jelentős részében genetikusan meghatározott. Az öröklődés poligén, nem egy génhez kötött. Egyes gének általában az IBD-re való hajlamot, mások valamely altípusára, klinikai lefolyására, vannak olyan gének is, amelyek a terápiára való reagálást szabják meg.

Genetikai szempontból a CD és az UC összetartozó, heterogén, poligén betegségek, amelyeknek vannak közös és eltérő hajlamosító lokuszai. A betegség fenotípusát különböző genetikai (lokuszok száma, allélvariációk) és környezeti tényezők, valamint ezek kölcsönhatása alakítja ki.

Néhány éven belül reálisnak tűnik, hogy a genetikai ismereteket a diagnosztikában, a betegség osztályozásában és a racionálisabb kezelés megválasztásában a gyakorlatban is alkalmazni lehet, hosszabb távon pedig új terápiás megközelítés alapját jelenthetik.

Genetikai epidemiológia, családtanulmányok

A genetikai meghatározottságra az első bizonyítékot a családvizsgálatok jelentették. Közvetlen rokon esetében 5–20-szor nagyobb az IBD kialakulásának a veszélye, mint az átlagos lakosságban (41). Első fokú hozzátartozó esetén 10–20% az IBD kialakulásának esélye (36), legnagyobb az ikreknek, majd a testvéreknek. CD-ben erősebb a genetikai meghatározottság, mint UC-ben.

Az ikertanulmányok (58) alkalmasak a genetikai meghatározottság relatív mérésére. Egy genetikusan biztosan meghatározott betegség esetén egyetjűeknél az egyezés csaknem 100% (a penetrancia mértékétől függően). Minél nagyobb a környezeti tényezők szerepe, annál kisebb lesz az egyezés. IBD-ben egyetjű ikrekben lényegesen gyakoribb az IBD együttes megjelenése (CD-ben 30–40%, UC-

ben 6–14%), mint a kétpetűjűekben (CD-ben átlag 7%, UC-ben 3%). Mindez a genetikai meghatározottság erős szerepére utal (12, 46).

Nem csak az IBD gyakoribb előfordulása jellemző családon belül, sokszor a betegség fenotípusa is hasonló (a betegség típusa, lokalizációja, viselkedése, műtét szükségessége, extraintestinalis szövődmények stb.).

A genetikai anticipáció azt jelenti, hogy az utódokban a betegség fiatalabb korban és súlyosabb formában jelentkezik. CD-vel kapcsolatban ezt a legtöbb tanulmányban ki tudták mutatni.

Teljes génvizsgálat (genom wide screening)

A technika elterjedésének alapját a Weissenbach által közreadott „linkage map” teremtette meg (23). A genom wide screening, illetve ennek továbbfejlesztett változata („fine mapping”) különösen alkalmas módszernek bizonyult az IBD-ben gyanúsítható lokuszok vizsgálatában.

Hajlamosító gének (candidate gene, susceptibility genes)

Esetkontroll tanulmányban összehasonlítják a gyanúsított gén polimorf alléljeinek előfordulását a betegekben és az egészséges populációban. Szignifikáns különbség esetén feltételezhető az adott allél és a betegség közötti kapcsolat.

A HLA gének és az IBD. Az IBD-ben először vizsgált kandidáns gének az immunválasz regulációjával kapcsolatosak. Ezek közül az egyik legfontosabb a 6-os kromoszóma rövid karján elhelyezkedő MHC (main histocompatibility complex), emberben HLA (human leukocyte antigen) komplex. Több mint 100 különböző gén található ebben a régióban, jellemző a nagyfokú polimorfizmus, azaz minden génnek számos allélvariációja ismert. Ez utóbbi többek között bizonyos evolúciós szükségletek kifejezője.

A legtöbb adat a HLA I. és II. osztály génjeivel való kapcsolatról áll rendelkezésre. Különböző HLA allélek gyakoribb, illetve ritkább előfordulásáról számoltak be UC-ben illetve CD-ben, ami értelmezhető hajlamosító, illetve védő szerepként is. Az eltéréseket azonban csak óvatosan lehet interpretálni, mivel a vizsgálati eredmények gyakran nem reprodukálhatók, másrészt különböző etnikai populációkban jelentős eltérések lehetnek. A HLA régióban kimutatott eltéréseknek szerepük lehet a betegség konkrét megjelenésének meghatározásában is.

IBD-ben gyakoribbnak találták a DRB1*0103-DQA1*0501-DQB1*0301, illetve a DRB1*0103-DQA1*0101-DQB1*0501 jelenlétét (47).

UC-ben (53) erősebb a HLA meghatározottság, mint CD-ben. Kaukázusi populációban a DRB1*0103 allélről kimutatták, hogy hajlamosít UC-re, sőt a súlyosabb betegséggel, extraintestinalis manifesztációkkal való kapcsolatát is megerősítették.

CD-ben pozitív kapcsolatot találtak a DPB1*0401, a DR7, DRB3*0301 és a DQ4 allélekkel, negatív összefüggést mutattak ki a CD és a DR2, valamint DR3 előfordulása között (46). Egy igen alapos tanulmányban (2) fokozott rizikót jelentett a HLA DRB1*0701 míg védelmet jelentett a HLA DRB1*1501 allél jelenléte.

Ami a fenotípussal való kapcsolatot illeti, úgy tűnik, hogy más gének határozzák meg a betegség súlyosságát, kiterjedést, a szteroidra adott választ, és pl. az extraintestinalis manifesztációkat (12). IBD-vel társuló 1-es típusú perifériás arthritiben a DRB1*0103, B*35 és B*27, míg 2-es típusban a B*44 jelenléte volt gyakoribban kimutatható (37). A szemészeti szövődmények összefüggést mutattak a HLA-B*27, HLA-B*58 és a HLA-DRB1*0103-mal, míg az erythema nodosum a HLA-B*15-tel (35).

Citokin és más nukleotid polimorfizmusok IBD-ben. Az immunválasz regulációjában kulcsszerepet játszó citokinek, ezek receptorainak és antagonistáinak polimorfizmusa fontos szerepet játszhat IBD-ben. Az IL-1RN 2 allél az IL-1ra csökkent mucosális koncentrációjával jár. Magyar szerzők adatai alapján jellemző volt az UC betegek olyan csoportjában, akiknek súlyos pancolitisük volt, és teljes proctocolectomián estek át (31).

Egyes nukleotid polimorfizmusokat vizsgáló tanulmányokban kapcsolatot találtak a TNF- α bizonyos polimorfizmusai és a CD (40), illetve az IL-10 hiánya (56) és az IBD között. A MICA (MHC class I chain-related gene A) A6 allélje gyakoribb volt UC-s betegekben, és a polimorfizmust hordozókban a betegség fiatalabb életkorban kezdődött (54). A MICA*011 polimorfizmusa majdnem kétszeresére emelte a Crohn-betegség rizikóját (2).

NOD2/CARD15 gén. Hugot és mtsai 1996-ban a 16. kromoszóma pericentromerikus régiójában azonosítottak egy CD-re hajlamosító lokuszt, amit IBD1-nek neveztek (18). További CD és UC lokuszokat határoztak meg a 12-es, a 7-es, a 3-as kromoszómán (16), sőt az X-kromoszómán (65).

Az IBD-1 régióban 2001-ben három munkacsoport egymástól függetlenül azonosította a CD patogenezisében gyanúsítható NOD2 gént (17, 34). A NOD2/CARD15 (nucleotide oligomerisation domain/caspase recruitment domain) a bakteriális lipopoliszacharidokat (LPS) érzékelő citoszol receptorban levő Nod2 fehérjét kódolja, amely a Ced4-APAF1 „protein superfamily” tagja. A NOD2 a 16q12 kromoszómán helyezkedik el. Döntően a monocytákban exprezálódik, és az LPS-dal való stimulálás után az NF- κ B transcriptiois faktort aktiválja.

Az NF(nuclear factor)- κ B különböző biológiai védekező folyamatok (veleszületett és adaptív immunválasz, akut fázis reakció, apoptózis) fontos, végső, közös szabályozója. Központi szerepet játszik a gyulladásos folyamatban azáltal, hogy proinflammatoricus citokineket kódoló gének átírását kontrollálja. Stimulálatlan sejtben specifikus inhibitorával, az IK κ B-vel komplexet képezve a citoplazmában helyezkedik el (48).

A NOD2/CARD15 gén két CARD doménből, egy NBD (nucleotide binding) doménből és egy LRR (leucine rich repeat) doménből áll. Az NK- κ B aktivációt a C terminális régiójában elhelyezkedő, bakteriális lipopoliszacharidokhoz kötődő LRR régió szabályozza.

2001-ben három fő mutációt azonosítottak ebben a régióban: egy „frameshift”, insertiós mutációt (3020insC), és két „missense” mutációt (R702W, és G908R), azóta további polimorfizmusokat mutattak

ki. A mutációk az LRR doménben, vagy a szomszédos régióban megváltoztatják a fehérje struktúráját. A génmutáció fokozott hajlamot jelent CD-re, bár ennek pontos mechanizmus nem világos. Paradoxnak tűnik, hogy bakteriális LPS jelenlétében a mutáns gén a „vad” allélhez viszonyítva csökkent NF- κ B aktivációt vált ki (46).

A mutációk/polimorfizmusok a CD kialakulásának esélyét heterozygota formában 1,5–4,3, homozygota (és több polimorfizmust mutató heterozygota) előfordulás esetén 17,6–44-szeresére fokozták. A gén szerepét Japán kivételével (19) eddig minden vizsgált populációban megerősítették. Összességében a NOD2/CARD15 mutációk, polimorfizmusok a Crohn-betegek mintegy 25–50%-ában játszhatnak szerepet a betegség kialakulásában (24).

Az elmúlt évben már nem elsősorban a CD-vel, hanem annak klinikai jellemzőivel (lokalizáció, viselkedés) keresték a genetikai kapcsolatot. Kimutatták a NOD2/CARD15 mutációk kapcsolatát az ilealis lokalizációval és a fibrostenotizáló viselkedéssel, ugyanakkor a fistulosus, illetve a colont érintő betegségben inkább ritkább volt az előfordulás (1, 2, 9). Nem találtak összefüggést az extraintestinalis manifesztációk gyakoriságával és az infliximab kezelésre adott válasszal (64).

UC-ben nem mutatható ki a NOD2 mutációk szerepe. A bakteriális komponensek érzékelésében szerepet játszó gének közül a CD14 gén promotor mutáció kapcsolatát mutatták ki az UC fokozott rizikójával (32).

Az MDR1 (multi drug resistance) gén által kódolt és az intestinalis epithelsejtekben fokozott expressziót mutató glikoprotein-p fontos barrierfunkciót tölt be a baktériumokkal és a xenobiotikumokkal szemben (49). Az alacsonyabb glikoprotein-p-expresszióval járó 3435T genotípus UC-ban a betegség rizikóját kétszeresére emelte.

Epithelialis tényezők

Az intestinalis epithelt folyamatosan különböző ingerek érik (luminalis tényezők, szisztémás hatások), melyek hatására a barrierfunkció kritikusan károsodhat. Ilyenkor a nyálkahártya permeabilitása megváltozik, és különböző proinflammatoricus anyagok számára átjárhatóvá válik, az eredmény a nyálkahártya gyulladása lesz. A mucosa gyulladása (inflammatoricus mediátorok, citokinek megjelenése, granulocyták migrációja stb.) tovább károsítja az epithelialis permeabilitást, ami circulus vitiosushoz vezethet (14). Az UC distalis dominanciája jelzi szakasz epithelének a fokozott sérülékenységét.

A colonmucosa fokozott sérülékenységének számos oka lehet. Az intestinalis epithelium energia- és oxigénigénye igen nagy. Az enterocyták legfontosabb táplálékforrása a glutamin, a colonocytáké a rövid láncú zsírsavak, ezek közül is főként a vajsav. Az energia-, oxigénellátás bármilyen eredetű zavara az epithel károsodásához vezethet. Az epithelsejtek turnover IBD-ben fokozott, zavar mutatható ki a proliferáció/apoptosis egyensúlyában.

Az intestinalis nyák fontos szerepet játszik a mucosalis barrier fenntartásában. Fizikális védelmet

nyújt, gátolja különböző antigének átjutását, különböző, a védekezésben fontos anyagokat tartalmaz [szekretorok (s)IgA, lysosim, α -1-antitripszin, stb.). UC-ben a nyák összetétele megváltozik, a glikoproteinjeiben mennyiségi és minőségi (csökkent szulfatáció, fokozott szializáció stb.) változások mutathatók ki, a nyákréteg elvékonyodik (62). Csökken a szöveti reparációban fontos növekedési hormonok (pl. TGF- α) termelődése.

Immunológiai tényezők

Mai elképzelésünk szerint a gyulladós bélbetegségek genetikailag fogékony egyénben enteralis antigénekre adott diszregulált mucosalis immunválasz következtében alakulnak ki.

A bél immunrendszere (GALT: gut associated lymphoid tissue) a szervezet legnagyobb immunszerve, melynek a legkülönbözőbb mikrobával, döntően baktériumokkal és a táplálékból származó antigénekkal kell adaptív biológiai egyensúlyban működnie. Egyszerre kell védekeznie az ártalmas, illetve túlzott antigéninvázió ellen (protektív immunitás), másrészt a felesleges, túlzott immunválasz ellen (orális tolerancia). A normális, autolog bélmikroflóra és étrendi eredetű antigének kevésbé stimulálják az immunrendszert, elnyomják a proinflammatoricus humorális (IgG és IgE antitestekhez kötött), valamint celluláris (nagy részt aktivált CD4+ Th1 sejtekhez kötött) immunválaszt (13).

IBD-ben a mucosalis barrier sérülése és/vagy az immuntolerancia részleges elvesztése miatt valamely ágens elindít egy gyulladós és immunológiai folyamatot, az elégtelen down-regulációs mechanizmus nem képes a folyamatot kontrollálni, az immunrendszer nem képes eliminálni a mucosába penetrált antigéneket. Az eredmény a gyulladós jelenségek folyamatosodása („önnfenntartóvá”) válása, majd szövetkárosodás lesz.

Az IBD patogenezisének egyik alapkérdése, hogy nem ismert antigén(ek) elleni megfelelő immunválaszról, vagy egyébként ártalmatlan antigén(ek) (normális, apatogén mikroflóra, étrendi tényező?) elleni helytelen immunválaszról van-e szó.

Normális körülmények között a colonmucosában a regulátoros T-sejtek dominálnak, a Tr1 (regulátor) sejtek antiinflammatoricus IL-10-et termelnek, a Th3 sejtek TGF- β -t, ugyancsak regulátor, szuppresszív tulajdonságúak. Egészséges egyénben az aktivált T-sejteket legalább két mechanizmus kontrollálja. A gyulladást indukáló effektor T-sejtek mellett jelen van a regulátor T-sejt-szubpopuláció, amely kontrollálja a túlzott effektor sejt aktivitást. A másik „biztonsági” mechanizmus az apoptosis, az aktivált T-sejtek programozott sejthalála. IBD-ben, főként CD-ben a mucosalis T-sejtek rezisztensek az apoptosira, ugyanakkor proliferációs képességük fokozott. Mindez a T sejtek felhalmozódásához és a gyulladós folyamat tartós fennállásához vezethet. A domináló effektorsejt Crohn-betegségben a Th1 sejt, colitis ulcerosában főként a Th2 sejt (44).

Egészséges bélben az antigénprezentációt ún. professzionális antigénprezentáló sejtek (APC, macrophagok, dendritikus sejtek) végzik. A Th1 és Th2 vo-

nal, illetve az általuk termelt citokinek, valamint a regulátor Th3, Tr1 sejtek és citokinjeik között egyensúly van. Fogékony egyénben a bakteriális antigének proinflammatoricus citokineket (pl. IL-12) generálnak, ami a Th1 sejtes választ erősíti. A normális epithelsejtek az antigént az MHC I. molekulával prezentálják, és a CD8+ regulátor T-sejteket aktiválják, ami toleranciát indukál. IBD-ben az epithelsejtek a kórosan expresszáló MHC II. molekulákkal főként a CD4+ helper T-sejteket aktiválják, ami a lokális immunválasz és a gyulladás felerősödéséhez vezet (38). Megváltozik az intraepithelialis lymphocyták összetétele, csökken a CD8+ sejtek aránya és nő a CD4+ sejteké. Intraepithelialis és a submucosában is csökken a $\gamma\delta$ T-sejtek és növekszik az $\alpha\beta$ T-sejtek aránya (13, 38).

Eltérések vannak a B sejtes, humorális immunválaszban is (21). Normális körülmények között a lamina propriában a B-sejtek, plazmasejtek által dominálónan szecernált immunoglobulin az IgA, és csak töredék az IgG. IBD-ben az IgG válik a domináló immunoglobulinná. Az IgG-képződés kezdetben előnyös lehet, mert az antitestfüggő citotoxicitás révén segíti az antigéneliminációt. Az IBD krónicitása viszont ennek elégtelenségét jelzi. CD-ben az IgG2, colitis ulcerosában az IgG1 dominál. Normális esetben a bélflóra alig stimulálja az immunrendszert. IBD-ben és főként CD-ben fokozott antibakteriális, antivirális és gombaellenes antitesttermelés figyelhető meg. Az IgA1/IgA2 arány is megváltozik az előbbi javára, ami hátrányos a védekező funkció szempontjából. Az IgA1-produkció fokozott, de ezek több mint fele J-lánc-deficiens, ezek a monomerek a szekretoros immunitás szempontjából elégtelenek (6).

Mai tudásunk szerint az IBD nem autoimmun betegség, bár ennek lehetősége korán felmerült. Colonellenes autoantitesteket már az ötvenes években kimutattak, de ezek nem voltak sem szövét-, sem betegség-specifikusak, sem citotoxikusak. Később kimutatták a tropomiosinellenes antitesteket, illetve a P40 antigént.

Az antineutrophil citoplazmatikus antitestek (ANCA) közül a p (perinuclearis) antitest UC-ben mintegy 60–80%-ban mutatható ki, primer sclerotizáló cholangitis jelenléte esetén, súlyos UC-ben, pouchitisben még nagyobb arányban, CD-ben mintegy 10%-ban. Kimutatható a pANCA UC betegek hozzátartozóiban is. CD-ben az ANCA pozitívitas UC-szerű fenotípusra hajlamosít (42).

A *Sacharomyces cerevisiae* élesztőgomba oligománóz epitópjai ellen termelődő ASCA (anti-Sacharomyces cerevisiae antibody) CD-re jellemző. Szenzitivitása nem túl magas (50–60%), specificitása viszont 90% körül van. A két antitest együttes vizsgálata segíti a két betegség elkülönítését (51).

Citokinek szerepe IBD-ben

A citokinek az immunológiai és a gyulladásos reakciókat, az ebben szereplő sejtek működését szabályozzák. Fontos szerepet játszanak a mucosa gyulladásos folyamatainak felerősítésében. A citokinek hatásának kialakításában a mediátoron kívül részt vesz a receptor és az adott cytokin antagonistája, illetve mindezek kölcsönhatása (13, 66).

A Th1 citokinek (IL-2, IL-12, TNF- α , IFN γ) főként a celluláris, a Th2 csoport (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13) a humorális immunitást befolyásolja. A Th1 citokinek gátolják a Th2 típusúak termelődését és fordítva. Crohn-betegségre a Th1 citokinprofil, colitis ulcerosára elsősorban a Th2 citokinminta jellemző.

Normális körülmények között a bél immunműködésében a proinflammatoricus és anti-inflammatoricus citokinek egyensúlyban vannak. IBD-ben az egyensúly a gyulladásos citokinek túlsúlya irányába mozdul el.

A TNF- α proinflammatoricus Th1 citokin, melynek meghatározó szerepe van a gyulladásos bélbetegségek, különösen a CD patogenezisében. Aktív CD-ben fokozott TNF- α -szint mutatható ki a szérumban, mucosában, faecesben. A TNF- α -nak kiemelkedő szerepe van a gyulladásos folyamatban: indukálja az MHC II. antigének expresszióját, stimulálja az IL-1, IL-6, IL-6, IFN- γ , továbbá az adhéziós molekulák (pl. ICAM-1) termelődését, antiapoptotikus hatású stb. A TNF- α felszabadulását a monocytákból, T-lymphocytákból egy specifikus metalloproteináz enzim (TNF- α konvertáz: TACE) segíti. A TNF- α gént transzkripciósi faktorok kontrollálják, így a már említett NF κ B. Hatását membránhoz kötött receptorokon keresztül fejti ki (TNF- α R1-R2). A gyulladásos folyamatban betöltött kiemelkedő szerepe miatt a TNF- α az immunmoduláns kezelések első számú céltáblájává vált.

A γ -interferon, és az IL-2 ugyancsak a CD patogenezisében jelentős. Crohn-betegek mucosális T-sejtjei hiperreaktív választ adnak IL-2-re, klinikai exacerbatiót okozva (13).

Az IL-1 két formája az IL-1 α (membránhoz kötött) és az IL-1 β (szolúbilis). Központi szerepet játszik a gyulladásos folyamatok elindításában a lymphocyták, illetve a macrophagok aktiválásával, amelyek azután további citokineket termelnek. IBD-ben fokozott IL-1-termelés mutatható ki, szintje korrelál a gyulladás súlyosságával. Az IL-1 β természetes antagonistája az IL-1ra (receptor antagonist), kompetitív módon gátolja annak hatását (66).

Az IL-4 segíti az antigénprezentációt. Az IL-1 β és a TNF- α gátlásával akadályozza a Th1 típusú reakciókat. IBD nyálkahártyából vett immunsejtkultúrákban csökkent képződését mutatták ki, ugyanakkor az IL-4 mRNS aktivitás fokozott volt. IBD-ben sérül az IL-4 monocytákra kifejtett hatása, ennek hátterében a receptorok számának csökkenését, hibáját tételezik fel.

UC-ben a mucosális epithelsejtek nagy mennyiségű kemokint, többek között IL-8-at szekretálnak, melynek döntő szerepe van a neutrophil leukocyták mucosába való kijutásában (63).

Az antiinflammatoricus hatású IL-10-et a Th2 sejtek, a B-sejtek és az aktivált monocyták termelik. Gátolja a monocyták effektorfunkcióját, citokintermelését és a Th1 sejteket, TNF- α -, IL-1 β -szekréciót. Az IL-10 produkciós kapacitást (magas vagy alacsony) genetikusan tényezők szabályozzák (IL-10 promotor gén), a gén polimorfizmusának gyulladásos folyamatokban szerepe lehet (29). A keringő IL-10 szintje mindkét IBD típusban fokozott. IBD-ben a

folyamat krónikussá válásában az antiinflammatoricus hatású citokinek elégtelensége is lehetséges tényező.

Nem immunológiai egyéb tényezők

A gyulladás színhelyén levő polymorphonuclear sejtekből nagy mennyiségű reaktív oxigénmetabolit, valamint nitrogén-monoxid szabadul fel, amelyek további toxikus anyagok (hidrogén-peroxid, szuper-oxidationok stb.) generációjához vezetnek.

A növekedési faktoroknak (TGF/transforming growth factor/ α , TGF- β , keratinocita növekedési faktor) a nyálkahártya sérülés megelőzésében és gyógyulásában van fontos szerepük (13, 21).

IBD-ben számos eikozanoid emelkedett szintjét mutatták ki (prostaglandinok, prosztaciklin, leukotrién B4 stb.).

A gyulladásos folyamatban fontos lépés, hogy a részt vevő sejtek (lymphocyták, monocyták, granulocyták stb.) a keringésből kijussanak a szövetekbe. Ebben a folyamatban fontos szerepet töltenek be a szelektinek és integrinek (különösen az $\alpha 4$ -integrin).

A sejtadhéziós család [intercellular adhesion molecule-(ICAM)-1, vascular cellular adhesion molecule-(VCAM)-1, mucosal addressin cell adhesion molecule-(MAdCAM)-1] fontos szerepet tölt be a sejtes kommunikációban, aktivációban, homingban. Az adhéziós molekulák kapuőr szerepet játszanak az immun- és gyulladásos sejtek mucosális extravasációjában (6, 21).

A mátrix metalloproteinázok ugyancsak fontos mediátorok, a szövetdestrukcióban van fontos szerepük. Termelődésüket a Th1 citokinek indítják el.

Az IBD-ben kimutatott immunológiai és nem immun gyulladásos eltérések döntő többsége nem specifikus a betegségre, csupán egy valamilyen okból megindult gyulladásos folyamatot jelez. A felsorolt eltéréseknek patogenetikai jelentőségükön kívül gyakorlati fontosságot ad, hogy az újabb, biológiai kezelések fő céltábláit jelentik.

Összefoglaló megjegyzések

Mai tudásunk szerint az IBD genetikusan fogékony egyénben enterális (mikrobiális) antigénre adott diszregulált mucosális immunválasz miatt alakul ki. A multifaktoriális etiopatogenezisben különböző host (genetikai, epitheliális, immun és nem immun), valamint környezeti faktorok, továbbá ezek kölcsönhatásai játszanak szerepet, nem ismerünk egyetlen, sine qua non etiológiai tényezőt. Egyre több bizonyíték van az IBD-re, illetve az egyes altípusokra hajlamosító és a fenotípust befolyásoló génekre. A környezeti tényezők közül a saját bélflóra, a dohányzás és a nem szteroid gyulladásgátlók szerepe tűnik egyre inkább igazoltnak. Mai elképzelésünk szerint enterális mikrobiális antigének nem a szokásos, toleranciához vezető regulátoros immunválaszt idézik elő, hanem gyulladásos választ indu-

kálnak. A defektív immun- és reparatív mechanizmus nem képes a folyamatot kontrollálni, „önfenntartó” krónikus gyulladás és szövetkárosodás alakul ki.

IRODALOM: 1. Abreu, M. T., Taylor, K. D., Lin, Y. C. és mtsai: Mutations in NOD2 are associated with fibrostenosing disease in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2002, 123, 679-688. – 2. Ahmad, T., Armuzzi, A., Bunce, M. és mtsai: The molecular classification of the clinical manifestations of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2002, 122, 854-866. – 3. Andersson, R. E., Olai-son, G., Tysk, C. és mtsai: Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 344, 808-814. – 4. Bergen, J. A.: Experimental studies on the etiology of chronic ulcerative colitis. *JAMA*, 1924, 83, 332. – 5. Beaugerie, L., Massot, N., Carbonnel, F. és mtsai: Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis. *Am. J. Gastroenterol.*, 2001, 96, 2113-2116. – 6. Brandtzaeg, P., Haaldsen, G., Helgeland, L. és mtsai: New insights into the immunopathology of human inflammatory bowel disease. *Drug of today* 1999, 35 (Suppl. A), 33-70. – 7. Bridger, S., Lee, J. C., Bjarnason, I. és mtsai: In siblings with similar genetic susceptibility for inflammatory bowel disease, smokers tend to develop Crohn's disease and nonsmokers develop ulcerative colitis. *Gut*, 2002, 51, 21-25. – 8. Cosnes, J., Beaugerie, L., Carbonnel, F. és mtsai: Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an interventional study. *Gastroenterology*, 2001, 120, 1093-1099. – 9. Cuthbert, A. P., Fisher, S. A., Mirza, M. M. és mtsai: The contribution of NOD2 gene mutations to the risk and site of disease in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 2002, 122, 867-874. – 10. D' Haens, G. R., Geboes, K., Peeters, M. és mtsai: Early lesions of recurrent Crohn's disease caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum. *Gastroenterology*, 1998, 114, 262-267. – 11. Ekholm, A., Helmick, C., Zack, M. és mtsai: The epidemiology of inflammatory bowel disease: a large population-based study in Sweden. *Gastroenterology*, 1991, 100, 350-358. – 12. Farrell, R. J., Peppercorn, M. A.: Ulcerative colitis. *Lancet*, 2002, 359, 331-340. – 13. Fiocchi, C.: Inflammatory bowel disease: Etiology and pathogenesis. *Gastroenterology*, 1998, 115, 182-205. – 14. Gibson, P.R.: Ulcerative colitis: an epithelial disease? *Baill. Clin. Gastroenterol.*, 1997, 11, 17-33. – 15. Gilat, T., Hachohen, D., Lilos, P. és mtsai: Childhood factors in ulcerative colitis and Crohn's disease; an international cooperative study. *Scand J Gastroenterol* 1987, 22, 1009-1024. – 16. Hampe, J., Lynch, N. J., Daniels, S. és mtsai: Fine mapping of the chromosome 3p susceptibility locus in inflammatory bowel disease. *Gut*, 2001, 48, 191-197. – 17. 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. – 18. Hugot, J.P., Laurent-Puig, P., Gower-Rousseau, C. és mtsai: Mapping for susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature*, 1996, 379, 821-823. – 19. Inoue, N., Tamura, K., Kinouchi, Y. és mtsai: Lack of common NOD2 variants in Japanese patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2002, 123, 86-91. – 20. Kyle, J.: Crohn's disease in the Northeastern and Northern Isles of Scotland: an epidemiological review. *Gastroenterology* 1992, 103, 392-399. – 21. Lakatos, L.: Immunology of inflammatory bowel diseases. *Acta. Physiol. Hung.*, 2000, 87, 355-372. – 22. Lakatos L.: Mikrobiológiai tényezők szerepe a gyulladásos bélbetegségek patogenezisében. In: IBD. Válogatott fejezetek a gyulladásos vastagbél betegségekről. Szerk.: Újszászy L., Kovács Á., Lakatos L. és mtsai. 1997. 39-45. old. – 23. Lakatos P. L., Lakatos L., Pár A. és mtsai: Gastrointestinalis genetika és génterápiás lehetőségek a nyelőcső, a gyomor, a colon és a pancreas betegségeiben. *Orv. Hetil.*, 2001, 141, 2883-2891. – 24. Lesage, S., Zouali, H., Cezard, J. P. és mtsai: CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype-phenotype association in 612 patients with inflammatory bowel disease. *Am. J. Hum. Genet.*, 2002, 70, 845-857. – 25. Levenstein, S., Prantera, C., Varvo, V. és mtsai: Stress and exacerbation in ulcerative colitis: a prospective study in patients enrolled in remission. *Am. J. Gastroenterol.*, 2000, 95, 1213-1220. – 26. Marteau, P., Seksik, P., Shanahan, F.: Manipulation of the bacterial flora in inflammatory bowel disease. *Best. Res. Clin. Gastroenterol.*, 2003, 17, 47-61. – 27. Mayberry, J. F., Rhodes, J., Newcombe, R. G.: Increased sugar consumption in Crohn's disease. *Digestion*, 1980, 20, 323-326. – 28. McCartney, S. A., Mitchell, J. A., Fairclough, P. D. és mtsai: Selective COX-2 inhibitors and human inflammatory bowel disease. *Ali-*

- ment, *Pharmacol. Ther.*, 1999, 13, 1115-1117 – 29. *Meresse, B., Rutgeerts, P., Malchow, H. és mtsai:* Low ileal interleukin 10 concentrations are predictive of endoscopic recurrence in patients with Crohn's disease. *Gut*, 2002, 50, 25-28. – 30. *Mirza, M. M., Fischer, S. A., King, K. és mtsai:* Genetic evidence for interaction of the 5q31 cytokine locus and the CARD15 gene in Crohn disease. *Am. J. Hum. Genet.*, 2003, 72, 1018-1022. – 31. *Nemetz, A., Kope, A., Molnar, T. és mtsai:* Significant differences in the interleukin-1 beta and interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms in Hungarian population with inflammatory bowel disease. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1999, 34, 175-179. – 32. *Obana, N., Takahashi, S., Kinouchi, Y., és mtsai:* Ulcerative colitis is associated with a promoter polymorphism of lipopolysaccharide receptor gene, CD14. *Scand. J. Gastroenterol.*, 2002, 37, 699-704. – 33. *Odes, H. S., Fraser, D., Krawiec, J.:* Inflammatory bowel disease in migrant and native Jewish populations of Southern Israel. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1989, 24 (Suppl 170), 36-38. – 34. *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. – 35. *Orchard, T. R., Chua, C. N., Ahmad, T. és mtsai:* Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: clinical features and the role of HLA genes. *Gastroenterology*, 2002, 123, 714-718. – 36. *Orchard, T. R., Satsangi, J., Van Heel, D. és mtsai:* Genetics of inflammatory bowel disease. *Scand. J. Immunol.*, 2000, 51, 10-17. – 37. *Orchard, T. R., Thiyyagaraja, S., Welsh, K. I. és mtsai:* Clinical phenotype is related to HLA genotype in the peripheral arthropathies of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 2000, 118, 274-278. – 38. *Pár A.:* Immunológia a gastroenterológiában (gastrointestinális immunológia). *Orv. Hetil.*, 2001, 142, 2357-2367. – 39. *Pardi, D. S., Tremaine, W. J., Sandborn, W. J. és mtsai:* Early measles virus infection is associated with the development of inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 2000, 95, 1480-1485. – 40. *Plevy, S. E., Targan, S. R., Yang, H. és mtsai:* Tumor necrosis factor microsatellites define a Crohn's disease associated haplotype on chromosome 6. *Gastroenterology* 1996, 110, 1053-1060. – 41. *Podolsky, D. K.:* Inflammatory bowel disease. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 347, 417-429. – 42. *Reumaux, D.:* Serological markers in inflammatory bowel disease. *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, 2003, 17, 19-35. – 43. *Sandler, R. S.:* Epidemiology of inflammatory bowel disease. In: *Inflammatory bowel disease. From bench to bedside.* Szerk.: Targan, S., Shanahan, F. Williams and Wilkins. Baltimore, 1994. 5-30. old. – 44. *Sands, B. E.:* Therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000, 118, S68-S82. – 45. *Sartor, R. B.:* Current concepts of the etiology and pathogenesis of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterol. Clin. North. Am.*, 1995, 25, 475-507. – 46. *Satsangi, J., Morecroft, J., Shah, N. B., és mtsai:* Genetics of inflammatory bowel disease: scientific and clinical implications. *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, 2003, 17, 3-18. – 47. *Satsangi, J., Welsh, K. I., Bunce, M. és mtsai:* Contribution of genes of the major histocompatibility complex to susceptibility and disease phenotype in inflammatory bowel disease. *Lancet*, 1996, 347, 1212-1217. – 48. *Schmid, R. M., Adler, G.:* NF- κ B/rel/ I- κ B: implications in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology*, 2000, 118, 1208-1228. – 49. *Schwab, M., Schaeffeler, E., Marx, C. és mtsai:* Association between the C3435T MDR1 gene polymorphism and susceptibility for ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 2003, 124, 26-33. – 50. *Seksik, P., Rigottier-Gois, L., Gramet, G. és mtsai:* Alterations of the dominant faecal bacterial groups in patients with Crohn's disease of the colon. *Gut* 2003, 42, 237-242. – 51. *Shanahan, F.:* Inflammatory bowel disease: immunodiagnostics, immunotherapeutics, and ecotherapeutics. *Gastroenterology*, 2001, 120, 622-635. – 52. *Shivananda, S., Lennard-Jones, J., Logan, R. és mtsai:* Incidence of inflammatory disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European collaborative study on inflammatory bowel disease (EC-IBD). *Gut* 1996, 39, 690-697. – 53. *Stokkers, P. C. F., Reitsma, P. H., Tytat, H. N. és mtsai:* HLA-DR and DQ phenotypes in inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Gut* 1999, 45, 395-401. – 54. *Sugimura, K., Ota, M., Matsuzawa, J. és mtsai:* A close relationship of triplet repeat polymorphism in MHC class I chain-related gene A (MICA) to disease susceptibility and behavior in ulcerative colitis. *Tissue. Antigens*, 2001, 57, 9-14. – 55. *Swidinski, A., Ladhoff, A., Pernthaler, A. és mtsai:* Mucosal flora in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 2002, 122, 44-54. – 56. *Tagore, A., Gonsalkorale, W. M., Pravica, V. és mtsai:* Interleukin-10 (IL-10) genotypes in inflammatory bowel disease. *Tissue. Antigens*, 1999, 54, 386-390. – 57. *Thomas, G. A. O., Rhodes, J., Green, J. T.:* Inflammatory bowel disease and smoking – a review. *Am. J. Gastroenterol.*, 1998, 93, 144-149. – 58. *Thompson, N. P., Driscoll, R., Pounder, R. E. és mtsai:* Genetics versus environment inflammatory bowel disease: results of a British twin study. *Br. Med. J.*, 1996, 312, 95-96. – 59. *Thornton, J.R., Emmett, P. M., Heaton, K. V.:* Diet and Crohn's disease: characteristics of the pre-illness habits. *Br. Med. J.*, 1979, 2, 762-764. – 60. *Timmer, A., Sutherland, L. R., Martin, F.:* Oral contraceptive use and smoking are risk factors for relapse in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1998, 114, 1143-1150. – 61. *Tuelove, S. C.:* Ulcerative colitis provoked by milk. *Br. Med. J.* 1961, i, 154-160. – 62. *Új-szászy L.:* A mucosa metabolizmus, proliferációja és a nyák szerepe az intesztinális barrier védelmében. In *IBD. Válogatott fejezetek a gyulladós vastagbél betegségekről.* Szerk.: Új-szászy L., Kovács Á. és mtsai. Medicom, Budapest, 1997, 71-78. – 63. *Van Deventer, S. J. H.:* New biological therapies in inflammatory bowel disease. *Best. Pract. Res. Gastroenterol.*, 2003, 17, 119-130. – 64. *Vermiere, S., Louis, E., Rutgeerts, P. és mtsai:* NOD2/CARD15 does not influence response to infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2002, 123, 108-111. – 65. *Vermiere, S., Satsangi, J., Peeters, M. és mtsai:* Evidence for inflammatory bowel disease of a susceptibility locus on the X chromosome. *Gastroenterology* 2001, 120, 834-840. – 66. *Vitális Z., Altorjai I., Udvardy M.:* A legfontosabb, ismert citokinek szerepe és jelentősége gyulladós bélbetegségeken. *Orv. Hetil.*, 1998, 139, 1289-1294. – 67. *Wakefield, A. J., Ek-bom, A., Dhillon, A. P., és mtsai:* Crohn's disease: pathogenesis and persistent virus infection. *Gastroenterology*, 1995, 108, 911-916.

(Lakatos László dr., Veszprém, Kórház u. 1. 8200
e-mail: lakatosvmkgastro@hotmail.com)

A Plusz, HIV pozitívokat és AIDS betegeket segélyező alapítvány azonnali, HIV/AIDS betegségekkel, megelőzéssel kapcsolatos szakmai felvilágosítással és tanácsadással szolgál kórházak, klinikák, rendelőintézetek és orvosi rendelők részére

Telefon: 06 (20) 934-9449

Az angiotenzin II-receptor-gátlás klinikai alkalmazásának kardiológiai és diabetológiai aspektusai

Winkler Gábor dr.¹, Jermendy György dr.² és Matos Lajos dr.³

Fővárosi Szent János Kórház II. Belosztály (osztályvezető főorvos: Winkler Gábor dr.)¹

Fővárosi Bajcsy Zsilinszky Kórház III. Belosztály (osztályvezető főorvos: Jermendy György dr.)²

Kardiológiai Szakrendelés (osztályvezető főorvos: Jánosi András dr.)³

A szerzők összefoglalják az angiotenzin II-receptor-gátlás terén rendelkezésre álló szereknek a szívelégtelenség és a hipertónia kezelésében mutatkozó hatékonyságát alátámasztó adatokat. Kiemelten elemzik azokat a tanulmányokat, amelyek a diabetest kísérő hipertóniában való alkalmazásukat vizsgálták. Megalapozott tények támasztják alá, hogy e készítmények hatékonyak, kedvező mellékhatásprofilal rendelkeznek, cardio- és renoprotectiv tulajdonságúak. Diabetesben és nem cukorbetegekben egyaránt biztonságosan alkalmazhatók.

Kulcsszavak: renin-angiotenzin rendszer, angiotenzin receptor-antagonisták, szívelégtelenség, hipertónia, diabetes mellitus

Cardiological and diabetological aspects of the therapy with angiotensin receptor blocking agents. Authors based on studies fulfilling the principles of evidence based medicine review the efficiency and benefits of angiotensin receptor blocking agents in congestive heart failure and hypertension. Special attention is focused on their application in diabetes mellitus. The data support efficacy, good tolerability, beneficial side effect profile as well as cardio- and renoprotective properties of these drugs. Their safety in diabetic as well as and in non-diabetic persons can be underlined.

Key words: renin-angiotensin system, angiotensin receptor blockers, heart failure, hypertension, diabetes mellitus

Korábbi dolgozatunk (29) a renin-angiotenzin rendszer (RAS) élettani szerepét és kórtani jelentőségét, az angiotenzin (A-) II-receptorgátlás elméleti hátterét, valamint a ma rendelkezésre álló angiotenzinreceptor-blokkoló (ARB) szerek legfontosabb klinikofarmakológiai jellemzőit tekintette át. Jelen munkánk e szerek alkalmazásának klinikai vonatkozásait, a congestív szívelégtelenségben és hipertóniában, különösen a diabetest kísérő hipertóniában szerzett tapasztalatokat foglalja össze.

Az angiotenzinreceptor-gátlók pangásos keringési elégtelenségben

Az elsődleges és másodlagos megelőzés eredményeként a szív- és érbetegségek halálozása általában csökken, a keringési elégtelenség előfordulási gyakorisága viszont – ugyanezen okok folytán – világsszerte nő, mert a várható élettartam egyre hosszabb, mind több túlélője van az infarctusnak, és körükben

a decompensatio egyre gyakoribb. Érthető, hogy az angiotenzin konvertáló enzim gátló (ACEI) kezelés kiváló eredményei alapján ebben a körképben is több vizsgálattal igyekeztek tisztázni az ARB-k alkalmazhatóságát (4, 8, 17).

Ritkán említett és idézett tanulmány a STRETCH (Symptom, Tolerability, Response to Exercise Trial Candesartan cilexetil in Heart failure), amely véletlenszerű beválasztás szerint, kettős vak, placebóval kontrollált terv alapján vizsgálta candesartan hatását a keringési elégtelenségben szenvedő betegek terhelhetőségére és tüneteire (22).

A betegek ejekciós frakciója 30–45% közötti volt, klinikai stádiumuk NYHA II–III-nak felelt meg. Összesen 844 beteget vizsgáltak, akik közül 208 napi 4 mg, 212 napi 8 mg, 213 pedig napi 16 mg candesartant szedett és 211 került a placebo csoportba. A vizsgálati kezelés mellett mindkét csoport tagjai kaptak szívglikozidot, diuretikumot és/vagy hosszú hatású nitrátot. A megfigyelési idő 12 hét volt. A candesartan dózisfüggően javította a fizikai terhelhetőséget: a placebohoz képest a különbség a napi 8 mg-os adag esetén megközelítette a szokásos szignifikanciaszintet ($p = 0,069$), 16 mg adásakor pedig szignifikánsnak bizonyult ($p = 0,046$). Placebóhoz képest a tüneteket jelző „dyspnoe/fatigue index” értékét a candesartan valamennyi adagja igen kifejezetten javította ($p < 0,001$), és statisztikailag nem volt értékelhető ugyan, de a NYHA stádium is gyakrabban javult az aktív ke-

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

zelésben részesülők között, mint a placebo csoportban. Statisztikailag jelentősnek bizonyult viszont a cardiothoracicus arány kedvező irányú változása ($p < 0,05$).

A SPICE I tanulmány (Study of Patients Intolerant of Converting Enzyme inhibitors) candesartan cilexetil tolerálhatóságát vizsgálta keringési elégtelenségben szenvedő olyan betegekben, akikben ACEI típusú szer korábban mellékhatásokat okozott (10).

Kezdő adagként napi 4 mg-ot adtak és 16 mg/nap dózisig titrálták a beteg reagálása szerint, a kontrollcsoport placebo-t kapott. A 12 hetes kezelés során az aktív kezelés tolerabilitása nem különbözött értékelhetően a kontrollokétól, csak hypotensio miatt hagyták abba a gyógyszereszedést gyakrabban a candesartant szedő betegek (3% vs. 0%).

Az ELITE vizsgálat (Evaluation of Losartan In The Elderly) eredményeit már hat éve közölték (20).

A tanulmányba 722, 65 évesnél idősebb, NYHA II–IV. stádiumú decompensációban szenvedő beteget vontak be, akik közül 352 losartant, míg 370 captopril szedett 48 héten keresztül. A véletlen beválasztásos, kettős vak, két párhuzamos csoportot összehasonlító vizsgálatban köhögés miatt a losartant szedők közül senki sem hagyta abba a kezelést, a captopril csoportból azonban e mellékhatás miatt 14-en kiestek.

A terápia leállítását indokló mellékhatás szignifikánsan gyakoribb volt az ACEI-vel kezelték között (20,8%), mint a losartan csoportban (12,2%, $p = 0,002$). Keringési elégtelenség okozta halál és/vagy kórházi fölvetel a losartant szedők között 9,4%-ban, a captoprillal kezelték között 13,2%-ban következett be, ami 32%-os kockázat-csökkenést jelent az ARB terápia javára. A különbség elsősorban az összhalálozás mérséklődésének köszönhető (4,8% vs 8,7%), ami 46%-os relatív kockázatsökkenésnek felel meg ($p = 0,035$). A klinikai javulásban (NYHA stádium) és a keringési elégtelenség miatti hospitalizáció gyakoriságában a két kezelésmód között értékelhető különbség nem volt.

Az ELITE II. tanulmányban 3152 keringési elégtelenségben szenvedő beteg vett részt, 1578 losartant, 1574 captopril szedett (21).

Ez az ugyancsak randomizált, kettős vak vizsgálat a mortalitás alakulására kívánt adatokat gyűjteni. A követési idő középtérteke 1,5 év volt. Az ELITE II-ben vizsgált betegek összhalálozása, a hirtelen halál, vagy az újraélesztés gyakorisága nem különbözött a két kezelési csoportban. A losartan azonban itt is jobban tolerálhatónak bizonyult: mellékhatások miatt kevesebb beteg hagyta abba a kezelést (9,7% vs. 14,7%, $p < 0,001$). Az ELITE II. tanulmányt nem egyenértékűség-vizsgálatnak tervezték, ezért az eredmény alapján csak az mondható ki, hogy a losartan a captoprilhez viszonyítva nem mutatkozott jobbnak.

Az első, megfelelően hosszú, véletlen besoroláson alapuló, kettős vak, placeboval kontrollált vizsgálat,

Rövidítések: ACE = angiotenzinkonvertáló enzim; ACEI = ACE-inhibitor; A = angiotenzin; ARB = angiotenzin (II)-receptor-gátló; FDA = (Amerikai) Étel- és Gyógyszerellenőrzési Hivatal [Food and Drug Administration (Office)]; 1-, 2DM = 1-es, illetve 2-es típusú diabetes mellitus; No = nitrogén monoxid; NYHA = a keringési betegségek súlyosságának osztályozási rendszere [New York Heart Association (grading)]; RAS = renin-angiotenzin rendszer

amelyik a jelenleg elfogadott kezeléshez hozzáadott ARB hatásosságát és biztonságosságát tanulmányozta keringési elégtelenségben szenvedőkben, a Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) volt (6). Ebben 5010, NYHA II–IV. stádiumú decompensációban szenvedő beteget (80% férfi) randomizáltak placebo, vagy valsartan terápiára. A valsartant fokozatosan titrálták a 2×160 mg adagig. A betegek addig alkalmazott kezelése 93%-ban ACEI, 85%-ban diuretikum, 67%-ban digoxin, 35%-ban béta-receptor-blokkoló volt – ehhez adták hozzá a valsartant vagy a megfelelő placebo-t. A követési idő átlag 23 hónap volt. A mortalitás a két csoportban gyakorlatilag azonos volt. A kombinált mortalitás és morbiditás a valsartannal kezelték körében 13,2%-kal volt alacsonyabb a placebohoz képest. A valsartan legfontosabb hatása az volt, hogy a keringési elégtelenség miatt bekövetkező hospitalizálás gyakorisága 27,5%-kal csökkent ($p < 0,001$), amit úgy értékelték, hogy az ARB fékezte a kórfolyamat előrehaladását (4). Az alcsoportok elemzése azt igazolta, hogy a valsartan azoknál a betegeknek volt kedvező hatású, akik sem ACEI-t, sem béta-receptor-blokkolót nem szedtek, vagy a kettő közül csak egyiket, de nem volt hatásos azokban az esetekben, ahol már eleve kombinált terápiát alkalmaztak. Pangásos keringési elégtelenségben igazolt kedvező hatása alapján indikációs területét az Egyesült Államokban kiterjesztették a cardialis decompensatio kezelésére is. A Val-HeFT echokardiográfiás tanulmány, amelyben mind az 5010 beteg adatait értékelték (30) azt mutatta, hogy a valsartan képes visszafordítani a keringési elégtelenséggel együtt járó „remodelling” jelenségét.

A valsartan abban az alcsoportban volt a leghatásosabb, amelyikben a betegek nem kaptak ACEI-t. Ez az alcsoportelemzés eredményezte, hogy az FDA 2002 augusztusában engedélyezte a valsartan használatát keringési elégtelenségben, ha a beteg ACEI-re intoleráns. Ez pedig a klinikai gyakorlatban egyáltalán nem olyan ritka, mint ahogy az ACEI-készítményekre vonatkozó, gyári statisztikákban szerepel. A folyamatban lévő „Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity” (CHARM) tanulmány (26) betegbevonási időszakában az ACEI-intoleráns betegek gyakorisága 66%-nak adódott (22).

A CHARM (26) vizsgálat egyik ágán a NYHA II–IV. stádiumú keringési elégtelenségben szenvedő betegek a jelenleg ajánlott gyógyszereket szedik – ACEI-szereket is beleértve –, és ehhez kapnak még candesartant vagy placebo-t. A másik ágon azok kapnak candesartant vagy placebo-t, akik intolerancia miatt ACEI-terápiában nem részesülhetnek, végül a harmadik ágon olyan beteget kezelnek candesartannal, akiknek bal kamra működése megtartottnak tűnik (40%-nál nagyobb ejekciós frakció), ennek ellenére a klinikai kép megfelel pangásos keringési elégtelenségnek.

Mindhárom vizsgálati ágon az elsődleges végpont a szív- és érrendszeri halálozás, valamint a keringési elégtelenség okozta hospitalizáció együttese, emellett figyelni fogják az összhalálozás alakulását is. Ez a vizsgálat tehát várhatóan több olyan kérdésre válaszol majd, ami jelenleg még teljesen nyitott.

Angiotenzinreceptor-gátló típusú szerek a diabeteshez társuló hypertonia kezelésében

A diabetes mindkét fő típusában gyakran észlelhető hypertonia. Míg 1-es típusú diabetesben (1DM) a hypertonia a diabeteses nephropathia egyik klinikai tüneteként, általában a kórfejlődés II–III. stádiumában jelenik meg, addig 2-es típusú diabetesben (2DM) – a metabolikus szindróma koncepciója értelmében – már a diabetes felismerésének időpontjában jelen lehet. Előfordulási gyakorisága – az előzőekből adódóan – eltérő, 1DM-ben kb. a betegek egyharmadában, 2DM-ben az érintettek 60–70%-ában észlelhető (16).

A cukorbetegséghez társuló hypertonia patomechanizmusa összetett, és minden vonatkozása napjainkban sem teljesen ismert. Az öröklődés elsősorban a nephropathia diabetica terén kap jelentősebb szerepet, erre korábban család-vizsgálatok, újabban az ACE gén polimorfizmusának tanulmányozása hívta fel a figyelmet. A diabetes mindkét fő típusában megnövekszik a szervezet kicserélhető nátrium tartalma. A kationtraszport zavarára utal, hogy cukorbetegekben – elsősorban nephropathia diabetica eseteiben – a $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ ellenirányú transzport növekedése detektálható. A metabolikus szindróma talaján fejlődő 2DM-ben a hypertonia kialakulásának patomechanizmusában az inzulinrezisztenciát kompenzáló hyperinsulinaemia kap szerepet. Igazolták ugyanis, hogy a sympathicus túlsúly a perifériás vascularis ellenállás növekedését, a vesében a nátriumreabsorbtio fokozódását és a perctérfogat növekedését idézi elő (7). A RAS a diabeteshez társuló hypertonia patomechanizmusában fokozott szereppel rendelkezik. E téren az ACE gén polimorfizmusnak (a DD allél jelenlétének) lehet jelentősége, de az adatok nem teljesen egybehangzóak. Összességében véve a DD allél és a hypertonia előfordulása közötti összefüggés 1DM-ben igen valószínű, 2DM-ben azonban vitatott (9).

A RAS blokája a cukorbetegségben mutatkozó hypertonia kezelésében korán az érdeklődés előterébe került. A kezdeti tanulmányokat ACEI típusú szerekkel végezték, napjainkban az ARB-k alkalmazásával is rendelkezésre állnak már nagy klinikai tanulmányok eredményei (19). Cukorbetegségben – elsősorban diabeteses nephropathiában – különös jelentősége van annak, hogy a RAS-blokád eredményeképpen csökken az A–II koncentrációja, az aldoszteronszekréció, a nátrium reabsorbtója, a noradrenalinfelszabadulás és az endothelinképződés, ugyanakkor fokozódik a nitrogén-monoxid (NO) termelődés. Igazolták, hogy a RAS-blokád a veseglomerulus efferens arteriolájának vasodilatációját eredményezi, a csökkenő intraglomerularis nyomás előnyös a nephropathia progressziójának csökkentése és az albuminuria redukciója terén.

Diabetesben az ARB-k szerepét először a 2-es típusú diabetesben kialakuló nephropathia kórfejlődése kapcsán vizsgálták. A PRIME (Program for Irbesartan Mortality and Morbidity Evaluation) az IRMA- (Irbesartan in Microalbuminuria) 2 és az IDNT (Irbesartan in Diabetic Nephropathy Trial) vizsgálat közös elnevezése, a vizsgálatban irbesartant alkalmaztak. Hasonló jellegű vizsgálat volt a RENAAL,

ahol a vizsgált gyógyszer a losartan volt. A közel-múltban zárult, losartannal folytatott LIFE vizsgálat diabeteses alcsoport-analízise is ismert már. A MARVAL tanulmány rövidebb időtartamú volt, a valasartan és az amlodipin hatékonyságát hasonlították össze microalbuminuriás, 2DM-es betegekben.

Az IRMA-2 – 24 hónapon át folytatott randomizált, kettős vak, placebokontrollos, multicentrikus, multinacionális, prospektív vizsgálat – az irbesartan nephroprotectiv hatását kívánta lemérni hypertoniás, microalbuminurás 2DM-es betegekben (18). Az elsődleges vizsgálati cél a klinikailag manifeszt nephropathia [macroalbuminuria ($> 200 \mu\text{g}/\text{min}$), vagy az albuminuria alapértékhez viszonyított legalább 30%-os növekedése] kialakulásáig eltelt idő regisztrálása volt. Másodlagos végpontként értékelték az albuminuria változását, a creatinin clearance alakulását és a záró vizsgálati időpontban a normoalbuminuria jelenlétét is.

A tanulmányba 30–70 év közötti, perzisztáló microalbuminuria jeleit mutató, hypertoniás (ismételt mérések átlaga $> 135/85 \text{ Hgmm}$) betegeket vontak be. Kizáró ok volt a szérumban creatinin emelkedése ($> 133 \mu\text{mol}/\text{l}$ férfiaknál, ill. $> 97 \mu\text{mol}/\text{l}$ nőknél), illetve ACEI-k vagy ARB-k más indokú szedésének szükségessége. A cukorbeteg betegeket folytatták szokásos antidiabetikus kezelésüket, a diétás előírás nem változott. A randomizáció során 201 beteg placebót kapott, 195 beteg napi 150 mg, 194 beteg napi 300 mg irbesartan kezelésben részesült. A placebo ág ebben a tanulmányban azt jelentette, hogy a betegek irbesartan helyett placebót kaptak, de más antihypertensív szer használata (ACEI, vagy ARB típusú szer kivételével) megengedett volt. A placebo csoportban 30, a 150 mg irbesartan szedők csoportjában 19 ($p = 0,08$), míg a 300 mg irbesartan szedők közül 10 beteg esetében ($p < 0,001$) alakult ki klinikailag manifeszt nephropathia. A nephropathia diabetica kialakulásának esélyhányadosa 0,61 ($p = 0,08$) volt a 150 mg irbesartan szedők csoportjában, szemben a napi 300 mg-ot szedők 0,30 értékével ($p < 0,001$). Fontos körülmény, hogy a vérnyomásértékek a tanulmány során közel azonosak voltak a három ágon (placebo: 144/83, 150 mg irbesartan: 143/83, 300 mg irbesartan: 141/83 Hgmm). A vizsgálat zárásakor normoalbuminuria volt megfigyelhető a placebo csoportban szereplők 21%-ában, szemben a 150 mg irbesartan szedőknél regisztrált 24%-kal, ill. a 300 mg irbesartan szedőknél megfigyelt 34%-kal ($p = 0,006$ irbesartan összevont csoport vs. placebo).

A vizsgálat igazolta, hogy 2DM-ben az irbesartan – a vérnyomáscsökkentő hatástól függetlenül – renoprotectiv hatású. Irbesartan kezeléssel nemcsak a nephropathia progressziója volt lassítható, hanem a kezelés regressziót is eredményezett.

Az IDNT – amelyben összesen 210 vizsgálgóhely, közöttük több hazai centrum is szerepelt – szervesen csatlakozik az IRMA-2 tanulmányhoz. Itt is 2DM-es betegeket vizsgáltak, de előrehaladottabb nephropathiában szenvedő (macroalbuminuriás) betegeket vontak be (12). Azt kívánták tisztázni, hogy a nephropathia diabetica progressziója ebben a stádiumban is lassítható-e irbesartannal.

A tanulmány egy további lényegi vonása volt, hogy a placebo csoport mellett aktív összehasonlító ágat (amlodipin kezelést) is alkalmaztak. A placebo ágon lévő betegek

is antihypertensív kezelésben részesültek, de nem volt adható a másik két ágon alkalmazott vérnyomáscsökkentő szer. Az elsődleges vizsgálati végpont a kiindulási szérumszint creatinin értékének megduplázódása, a végstádiumú veseelégtelenség (dialízis elkezdése, transzplantáció vagy szérumszint kreatinin $> 530 \mu\text{mol/l}$) kialakulása, vagy bármilyen okú halál bekövetkezése volt. A tanulmányba összesen 1715 beteget vontak be, az átlagos követési idő 2,8 év volt. Randomizáció alapján 579 személy irbesartant, 567 fő amlodipint, míg 569 beteg placebót kapott. Az elérendő célvérnyomás mindhárom vizsgálati ágon azonos ($< 135/85 \text{ Hgmm}$) volt.

Az elsődleges végpontok összevont értékelésekor az irbesartan csoport 20%-os kockázatsökkenését lehetett regisztrálni a placebo csoporttal szemben ($p = 0,02$), ugyanez az adat az amlodipin csoporttal szemben 23% volt ($p = 0,006$). Az irbesartan értékelhetően csökkentette a szérumszint creatinin szint kétszeres értékre való emelkedésének kockázatát (33% vs. placebo $p = 0,003$; 37% vs. amlodipin $p < 0,001$). A végstádiumú veseelégtelenség kockázatát az irbesartan 23%-kal csökkentette ($p = 0,07$ vs. placebo és vs. amlodipin). A szérumszint creatinin megkétszereződése és a végstádiumú veseelégtelenség kialakulása szempontjából az amlodipin- és a placebo csoport egymástól érdemben nem különbözött. Nem tért el érdemben egymástól a három vizsgálati ág a bármilyen okú halálozás tekintetében sem. A tanulmány így az irbesartan nephroprotectív hatását bizonyította klinikai manifeszt nephropathiában szenvedő, 2DM-es betegekben.

Az irbesartannal végzett e két vizsgálat összefoglalásaként megállapítható, hogy a hatékony vérnyomáscsökkentő tulajdonságon túl megerősítették a készítmény nephroprotectív természetét is, ami 2DM-ben szenvedők kezdeti (microalbuminuriával kísért), vagy előrehaladottabb (macroalbuminuriával jellemzett) nephropathiájában egyaránt igazolható volt.

A RENAAL – randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos, multicentrikus, prospektív – tanulmányban arra kerestek választ, hogy a losartan megnöveli-e a szérumszint creatinin-érték megkétszereződéséig eltelt időt, kitolja-e a végstádiumú veseelégtelenség jelentkezését, ill. csökkenti-e a halálozást diabeteses nephropathia előrehaladottabb stádiumában, 2DM-ben. Másodlagos végpontként vizsgálták a cardiovascularis morbiditást és mortalitást alakulását, a proteinuria változását és a renalis szövődmény progressziójának időbeli lefolyását (5).

A tanulmányba 31–70 év közötti nephropathiás betegeket vontak be. A nephropathiás betegeknek a proteinuria mértéke legalább két alkalommal $> 0,5 \text{ g/die}$ (ill. a vizelet albumin/creatinin hányados a reggeli első vizeletmintában mérve legalább 300 mg/g) volt. A szérumszint creatinin-értéknek $115\text{--}265 \mu\text{mol/l}$ között kellett lennie. Más hatástani csoportba tartozó antihypertensív szer szedése megengedett volt, ACEI-t, vagy más ARB-t azonban a betegek nem használhattak. A randomizáció során 762 beteg placebót kapott, 751 beteg losartan kezelésben részesült, az átlagos követési idő 3,4 év volt. Az aktív ágon napi egyszeri adagolással 50 mg losartant alkalmaztak a meghagyott korábbi antihypertensív terápia mellett. A kontroll csoportban napi egyszeri

adagolású placebo szerepelt a losartan helyett, meghagyott korábbi antihypertensív kezelés mellett. A losartan dózisát titrálással lehetett növelni napi 100 mg -ra a kívánt vérnyomáscélérték ($< 140/90 \text{ Hgmm}$) elérése érdekében (hasonlóan a placebo ágon is változtatás történhetett).

A vizsgálat során a vérnyomás átlagos értéke $152/82 \text{ Hgmm}$ volt a losartan, és $153/82 \text{ Hgmm}$ volt a placebo ágon. Az elsődleges végpontok egyedi analízisekor a losartan csoportban a szérumszint creatinin megkétszereződésének 25%-os relatív kockázatsökkenése ($p = 0,006$), a végstádiumú veseelégtelenség kockázatának 28%-os relatív csökkenése ($p = 0,002$) volt regisztrálható. A betegek 20%-a halt meg a követés során, de a halálozás terén nem volt értékelhető különbség a két csoport között. A másodlagos végpontok értékelésekor kiderült, hogy nem igazolható különbség a két csoport között a cardiovascularis morbiditási és mortalitási mutatók terén. A betegek közel egyharmada szenvedett el halálos vagy nem fatális kimenetelű cardiovascularis eseményt, de a két csoport e tekintetben nem különbözött egymástól (losartan csoport: 32,9%, placebo csoport: 35,2%, relatív kockázatsökkenés: 10%, $p = 0,26$). A másodlagos végpontok egyedi értékelésekor csupán a szívelégtelenség miatti első kórházi kezelés relatív kockázata csökkent értékelhetően a losartan csoportban (11,9% vs. 16,7%; relatív kockázatsökkenés 32%; $p = 0,005$). A losartan-csoportban a proteinuria (a vizelet albumin/creatinin hányados értéke) 35%-kal csökkent, a placebo csoportban a proteinuria növekvő jellege volt megfigyelhető.

Ez a vizsgálat is megerősítette, hogy a losartan 2DM-ben – hagyományos vérnyomáscsökkentő szerrel együtt adva – antihypertensív hatásán túl renoprotectiv hatású is. Az adatok alapján azt lehet becsülni, hogy a fenti formában végzett losartan kezelést átlagosan két évvel tolja ki a dialízis megkezdésének, vagy vesetranszplantáció indikálásának szükségességét e betegcsoportban.

A LIFE tanulmányt a 90-es évek elején tervezték annak megítélése céljából, hogy az akkor szokásos antihypertensív kezelést (béta-receptor-blokkoló, diuretikum használatát) indokolt-e felváltani losartannal (egy abban az időben piacra kerülő új hatástani csoport, az ARB-k képviselőjével) (13). A LIFE tanulmányba essentialis hypertóniában szenvedő és EKG-n bal kamra hypertrophia jeleit mutató egyéneket vontak be. Miután már a 90-es évek elején jól ismert volt, hogy diabetesben a cardiovascularis megbetegedés kockázata fokozott – különösen akkor, ha az érintettek hypertóniában is szenvednek –, érdemesnek kínálkozott megvizsgálni, hogy a LIFE tanulmányba besorolt betegek diabetes alcsoportjában hogyan alakulnak a vizsgálati végpontok. A vizsgálatba vontak 13%-a (1195 személy, átlagos életkor 67 ± 7 év) volt cukorbeteg a vizsgálat kezdetekor, 80%-uk hypertóniáját már korábban is kezelték. Közülük 586 főt a losartan ágra, 609 személyt az atenolol ágra randomizáltak.

E kettős vak, randomizált, összehasonlító, követéses vizsgálatot a skandináv államokban, az USA-ban és az Egyesült Királyságban végezték. A követési idő legalább négy év volt, az átlagos követési idő 4,7 évnek adódott. Mindkét vizsgálati ágon megengedett volt hydrochlorothiazid vagy más antihypertensív szer (kivéve béta-receptor-blokkolók, ACEI-k és ARB-k) hozzáadása annak érdekében, hogy a betegek elérjék a $< 140/90 \text{ Hgmm}$ célértéket. A

losartan induló dózisa napi 50 mg volt, amelyet 100 mg-ra lehetett emelni, az atenolol induló napi dózisa 50 mg volt, ezt később szintén 100 mg-ra lehetett emelni. A hozzáadott hydrochlorothiazid dózisa mindkét ágon kezdetben napi 12,5 mg volt, amely később 25 mg-ra volt növelhető. A két vizsgált csoport kiegyensúlyozott és összehasonlítható volt az antidiabetikus kezelés, az antilipaemiás szerek és aspirin alkalmazása tekintetében. Összevont elsődleges végpontként a cardiovascularis morbiditást és mortalitást (cardiovascularis halál, stroke, myocardialis infarctus) értékelték.

A követés során a vérnyomás mindkét ágon jelentősen csökkent, az átlagérték a vizsgálat zárásakor a losartan ágon 146/79, az atenolol ágon 148/79 Hgmm volt, a vérnyomás-csökkenés átlagértéke a losartan ágon 31/17 Hgmm, az atenolol ágon 28/17 Hgmm volt. A célértéket (< 140/90 Hgmm) a systolés érték vonatkozásában a losartan-ágon szereplő betegek 38%-a, az atenolol-ágon lévő betegek 34%-a érte el, a diastolés érték vonatkozásában jobbák voltak az eredmények (losartan ágon a betegek 85%-a, az atenolol ágon pedig 82%-a érte el a kívánt értéket). A követéses vizsgálat során losartan kezelés mellett – az atenolol csoporthoz viszonyítva – értékelhetően kevesebb volt az elsődleges összevont végpont (relatív kockázatsökkenés 24,5%), a cardiovascularis mortalitás (relatív kockázatsökkenés 36,8%), az ösztörtalitás előfordulása (relatív kockázatsökkenés 38,7%) és a szívéltelenség miatti kórházi kezelés szükségessége (relatív kockázatsökkenés 41%). Külön értékelték azt a csoportot (a betegek 20%-a), ahol az anamnézisben nem szerepelt antihypertensív szer szedése. E kis csoportban a cardiovascularis morbiditás és mortalitás csökkenése kifejezettebb volt, mint a teljes csoporté.

Összefoglalóan megállapítható, hogy cukorbeteg hipertóniájának négy évig tartó kezelése kapcsán a losartan jobban csökkentette a cardiovascularis morbiditást és mortalitást, mint az atenolol.

A MARVAL tanulmányba microalbuminuriás, kezdeti állapotban normo- vagy hipertóniás 2DM-es betegeket vontak be. Az aktív ágon valsartan (napi 80 mg), az összehasonlító ágon amlodipin (napi 5 mg) szerepelt (27). A multicentrikus, randomizált, kettős vak, aktív kontrollós, parallel tanulmányt az Egyesült Királyság 31 centrumában folytatták.

A tanulmányba 332 beteget randomizáltak, 169 beteg szerepelt a valsartan, 163 beteg az amlodipin ágon. A teljes vizsgálatot végül 291 beteg fejezte be (valsartan 146, amlodipin 145 beteg). Az aktív ágon napi 80 mg valsartant alkalmaztak, az összehasonlító ágon pedig napi 5 mg amlodipint. A vizsgálat tartama 24 hét volt. Az elérendő célvérnyomást 135/85 Hgmm-ben jelölték meg. Ha ezt az értéket nem érték el a 4. héten, az alkalmazott gyógyszer (valsartan, vagy amlodipin) dózisát megkétszerezték. További lehetőség volt még a 8. héttől adható napi 2,5 mg bendrofluazid, ill. a 12. héttől adható doxazosin. Az elsődleges végpont a 24. héten mért albumin excretiós ráta százalékos, az alaphelyzeti értékhez viszonyított változása volt. Másodlagos végpontként értékelték azon betegek százalékos arányát, akik a tanulmány zárásakor normoalbuminuriásnak bizonyultak.

A vérnyomáscsökkenés mértéke a két ágon azonos volt (systolés érték: valsartan ág -11,2 Hgmm, amlodipin ág -11,6 Hgmm; diastolés érték: valsartan ág -6,6 Hgmm, amlodipin ág -6,5 Hgmm). A kiinduláskor normotóniásnak bizonyult betegek csoportjában a vérnyomáscsökkenés mértéke nem tért el érdemben a két ágon (valsartan ág: -2,8/-2,7 Hgmm, amlodipin ág: -1,9/-2,1 Hgmm). A célvérnyomást elérők aránya a két csoportban statisztikailag nem tért

el egymástól (valsartan ág 53%, amlodipin ág 45%). Az albumin excretiós ráta a 24. héten a valsartan ágon a kiindulási érték 56%-ára csökkent, szemben az amlodipin ágon megfigyelt 92%-kal (a csökkenés mértéke így 44% vs. 8%, $p < 0,001$). Az albumin excretiós ráta a-lakulása lényegében nem változott akkor, ha alcsoport-analízist végeztek, azaz külön vizsgálták a kiindulási helyzetben normo- és a hipertóniás betegeket. A tanulmány végére a valsartan ágon több beteg lett normoalbuminuriás, mint az amlodipin ágon (29,9%, $n = 49$ vs. 14,5%, $n = 23$; $p < 0,001$).

Megállapítható volt, hogy 2DM-ben a valsartan jobban csökkentette az albuminuria mértékét, mint az amlodipin, annak ellenére, hogy mindkét gyógyszer lényegében azonos mértékű vérnyomáscsökkenést idézett elő. A vizsgálat arra is rámutatott, hogy normotóniás betegek alcsoportjában a valsartan – az amlodipintól eltérően – az albumin excretiós ráta számottevő csökkenését eredményezte anélkül, hogy a vérnyomás érdemben változott volna. Más szóval: a valsartan albuminuriát befolyásoló hatása a vérnyomáscsökkentés tényétől függetlenül bizonyult. Bár a vizsgálat bővítette ismerteinket az ARB-k renoprotectiv hatásáról, nem szabad megfeledkezni arról, hogy az albuminuria nem tekinthető a diabetes veseszövődménye „kemény” vizsgálati végpontjaként.

Az angiotenzinreceptor-gátlók dózisa diabetesben

Az egyes tanulmányok kitértek annak vizsgálatára is, hogy az adott ARB mely dózisa esetén valósul meg megbízható vesevédelem. Az eddigi adatok alapján az állapítható meg, hogy az irbesartan napi 300 mg-os (12), a losartan 100 mg-os dózisa tartható effektívnek e szempontból (2). Egy kisebb tanulmányban a candesartan napi 16 mg-os dózist minősítették optimálisnak a renoprotectio biztosításához (25).

A diabeteshez társult hipertónia kezelése ACEI vagy ARB? ACEI és ARB?

Az áttekintett tanulmányok jelzik, hogy az ARB-k alkalmazása egyre szélesebb körű lesz diabetesben. Mindegyik megerősítette a vizsgált készítmény (losartan, irbesartan, valsartan) kedvező hatását. Ennek alapján joggal feltételezhető, hogy a hatástani csoport többi képviselője is előnyösen alkalmazható lesz a diabetest kísérő hipertónia kezelésében. E vonatkozásban azonban az újabb szerekkel (telmisartan, candesartan, eprosartan) még csak állatkísérletes vizsgálatok, vagy kisebb humán megfigyelések eredményei állnak rendelkezésre (11, 24, 28).

Az ARB-k képviselőivel az utóbbi években, ill. az ACEI-kkel korábban végzett klinikai vizsgálatok

egyértelműen arra utalnak, hogy diabetesben nagy jelentősége van a RAS blokkolásának. Azt is igazolták, hogy diabetesben hypertonia esetén egyértelműen, de micro-, vagy macroalbuminuria jelentkezőkor normotonia esetén is indokolt ACEI, vagy ARB típusú szer adása. Az Amerikai Diabetes Társaság minden év januárjában közzé teszi szakmai ajánlását, s az ARB-k képviselőivel zajló nagy tanulmányok eredményének ismeretében először 2002-ben fogalmaztak úgy, hogy diabeteses nephropathiában mind az ACEI-k, mind az ARB-k használata indokolt (1DM-ben ACEI, 2DM-ben ARB adása jön inkább szóba, mert a két fő diabetes típusban az adott hatástani csoporttal zajlottak nagy vizsgálatok). Az ez évi ajánlásban már kissé árnyaltabban fogalmaznak (feltehetően a közben ismertté vált ALLHAT tanulmány eredményeinek következtében). A diabeteses nephropathia kezelési ajánlásában az szerepel, hogy az ACEI-k előnyös hatása csoporttulajdonság, s a csoporton belüli gyógyszerválasztást a költség és a betegcompliance döntheti el. A diabeteshez társuló hypertonia kezelésében az ACEI-k, béta-receptor-blokkolók, diuretikumok előnyös hatása bizonyított, kezdeti terápia bármely hatástani csoportból választható és ACEI-intolerancia esetén kerül előtérbe ARB csoportú készítmény alkalmazása. Mindazonáltal az ACEI-k nephropathia progresszióját késleltető hatása 1DM-ben bizonyított, 2DM-ben hypertonia és microalbuminuria esetén mind az ACEI-k, mind az ARB-k előnyös hatása dokumentált, ill. 2DM-es betegek hypertóniája és macroalbuminuriája esetén ARB típusú szer ajánlott előnyben részesíteni (1).

A klinikust igazán érdeklő kérdés az, hogy ACEI, vagy ARB választandó-e inkább a hypertonia kezelésében (diabetesben vagy anélkül) (17). Az elméleti kérdés megválaszolása a gyakorlatban egyszerű akkor, ha ACEI típusú gyógyszer mellett jellegzetes mellékhatás (improduktív köhögés) jelentkezik, mert ekkor egyértelműen indokolt ARB-re áttérni. Sajnálatos ugyanakkor az, hogy az ACEI-k és az ARB-k közvetlen összehasonlítását lehetővé tévő nagy klinikai tanulmányt diabetesben még nem végeztek. Kevés az olyan vizsgálat is, amely ACEI kezelés ARB-vel való kombinációját analizálta volna, pedig a kombinációs kezelés potenciális előnyének elméleti alapja is van. Jól ismert ugyanis, hogy ACEI adása mellett az A-II. képződés teljes blokkolása nem hozható létre, különösen a hosszabban tartó kezelés kapcsán. Igazolt az is, hogy az ARB-vel megvalósított A-1. receptor-blokkolás szabadon hagyja az A-2. receptort, amelynek előnyös szöveti hatása lehet.

Az ACEI és ARB terápiát közvetlenül összehasonlító, vagy a kombinációs kezelés eredményességét megítélő kisebb klinikai tanulmányok elemzése azonban már bizonyos következtetést megengednek. A CALM tanulmány eredménye például arra utal, hogy egy ACEI szer (lisinopril) és ARB készítmény (candesartan) kombinálása jobban csökkenti a vérnyomást és az albuminuriát (hypertóniában szenvedő 2DM-es betegekben), mint bármelyik szer önmagában (15). Rossing és mtsai a candesartan (8 mg naponta) hatékonyságát analizálták a megtartott

(és 20 mg lisinopril magában foglaló) hagyományos antihypertensív terápia kiegészítéseként 2DM-ben (24). Jacobsen és mtsai 1DM-ben napi 300 mg irbesartant alkalmaztak a korábbi (és ACEI-t magában foglaló) kezelés megtartása mellett (11). Mindkét – hasonlóan felépített – tanulmány igazolta, hogy a RAS kettős blokkája (ACEI és ARB csoportú szer együttes adása) szignifikánsan csökkentette az albuminuriát és a vérnyomást az adott betegcsoportban.

Az ACEI-k és ARB-k cukorbetegekben történő együttes alkalmazásáról szerzett eddigi ismereteinket a jelenleg zajló nagy vizsgálatok eredményei nyilvánvalóan bővíteni fogják. Az egyik legfontosabb e téren az ONTARGET vizsgálat (Ongoing Telmisartan and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial), amelyben jelentős létszámú cukorbeteg alcsoport is szerepel (31). Hasonlóan érdekesnek ígérkezik a DETAIL (Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril) tanulmány is. Az eredmények-re azonban még néhány évet várunk kell (23).

Összefoglalóan megállapítható, hogy az ARB-k mind pangásos szívelégtelenségben, mind hypertóniában biztonságosan, érdemi mellékhatásoktól mentesen adhatók, a diabetes kísérő hypertonia kezelésében cardio- és nephroprotectív tulajdonságuk további előnyt jelent (3). A készítmények napi egyszeri bevétellel is tartós hatást nyújtanak, ami a beteg együttműködésének megnyerése szempontjából jelentős (14). Az ACEI és az ARB csoportú szerek együttes adásának eredményességéről, a külön-külön történő alkalmazásukhoz képest mutakozó előnyökről a most folyó vizsgálatok adhatnak felvilágosítást.

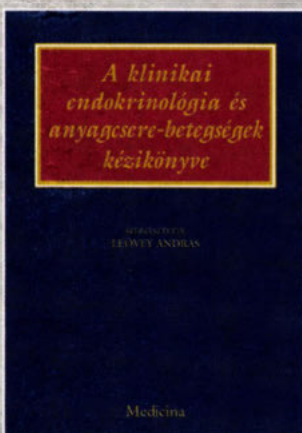
IRODALOM: 1. American Diabetes Association: Clinical practice recommendations 2003. *Diabetes Care* 2003, 26 (Suppl. 1), S5-S145. – 2. Andersen, S., Rossing, P., Juhl, T. R. és mtsai: Optimal dose of losartan for renoprotection in diabetic nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2002, 17, 1413-1418. – 3. Brenner, B. M., Cooper, M. E., de Zeeuw, D. és mtsai: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345, 861-869. – 4. Carson, P., Cohn, J. N.: Effect of valsartan on time-adjusted and hospitalization frequency rate in the valsartan heart failure trial. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2002, 39, 168A. – 5. Cohn, J. N., Tognoni, G. for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators: a randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345, 1667-1675. – 6. Cohn, J. N.: Val-HeFT: changing the heart failure horizon. *Eur. Heart. J.*, 2003, 5 (Suppl. C), C25-C28. – 7. De Châtel R., Tislér A.: Hypertonia és diabetes mellitus In *Diabetes mellitus. Elmélet és klinikum.* Szerk.: Halmos T., Jermendy Gy. Medicina Kiadó, Budapest, 2002, 581-598. old. – 8. De Mello, W. C., Jan, D. A. H.: Angiotensin II and the heart: on the intracrine renin-angiotensin system. *Hypertension*, 2000, 35, 1183-1188. – 9. Fujisawa, T., Ikegami, H., Kawaguchi, Y. és mtsai: Meta-analysis of association of insertion/deletion polymorphism of angiotensin I-converting enzyme gene with diabetic nephropathy and retinopathy. *Diabetologia*, 1998, 41, 47-53. – 10. Granger, C. B., Ertl, G., Kuch, J. és mtsai: Randomized trial of candesartan cilexetil in the treatment of patients with congestive heart failure and a history of intolerance to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Amer. Heart. J.*, 2000, 139, 609-617. – 11. Jacobsen, P., Andersen, S., Rossing, K. és mtsai: Dual blockade of the renin-angiotensin system in type 1 patients with diabetic nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2002, 17, 1019-1024. – 12. Lewis, E. J., Hunsicker, L. G., Clarke, W. R. és mtsai: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345, 851-860. – 13. Lindholm, L. H., Ibsen, H.,

Dahlöf, B. és mtsai: Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*, 2002, 359, 1004-1010. – 14. Matos L.: A Terápia-Hű Életvitel (THÉ) jelentősége a hypertonia kezelésében. *Kardiológus*, 2002, 1, 69-74. – 15. Mogensen, C. E., Neldam, S., Tikkanen, I. és mtsai: Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ*, 2000, 321, 1440-1444. – 16. Nagy J., Wittmann I., Kammerer L.: Veszélyes következmények diabetesben In *Diabetes mellitus. Elmélet és klinikum*. Szerk.: Halmos T., Jermendy Gy. Medicina Kiadó, Budapest, 2002, 450-478. old. – 17. Opie, L. H.: Renoprotection by angiotensin-receptor blockers and ACE inhibitors in hypertension. *Lancet*, 2001, 358, 1829-1831. – 18. Parving, H-H., Lehnert, H., Bröchner-Mortensen, J. és mtsai: The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345, 870-878. – 19. Parving, H. H., Hovind, P.: Microalbuminuria in type 1 and type 2 diabetes mellitus: evidence with angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating and preventing clinical nephropathy. *Curr. Hypert. Rep.*, 2002, 4, 387-393. – 20. Pitt, B., Segal, R., Martinez, F. A. és mtsai: Randomized trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan In The Elderly study, ELITE). *Lancet*, 1997, 349, 747-752. – 21. Pitt, B., Poole-Wilson, P., Segal, R. és mtsai: Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial – the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet*, 2000, 355, 1582-1587. – 22. Riegger, G. A. J., Bouzo, H., Petr, P. és mtsai: Improvement in exercise tolerance and symptoms of congestive heart failure during treatment with candesartan cilexetil.

Circulation, 1999, 100, 2224-2230. – 23. Rippin, J., Bain, S. C., Barnett, A. H.: Rationale and design of diabetics exposed to telmisartan and enalapril (DETAIL) study. *J. Diabetes. Compl.*, 2002, 16, 195-2002. – 24. Rossing, K., Christensen, P. K., Jensen, B. R. és mtsai: Dual blockade of the renin-angiotensin system in diabetic nephropathy: A randomized double-blind crossover study. *Diabetes Care*, 2002, 25, 95-100. – 25. Rossing, K., Christensen, P. K., Hansen, B. V. és mtsai: Optimal dose of candesartan for renoprotection in type 2 diabetic patients with nephropathy. A double-blind randomized cross-over study. *Diabetes. Care.*, 2003, 26, 150-155. – 26. Swedberg, K., Pfeffer, M., Granger, C. és mtsai: Candesartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM): rationale and design. *J. Card. Fail.*, 1999, 5, 276-282. – 27. Viberti, G., Wheelton, N. M. for the Microalbuminuria Reduction With Valsartan (MARVAL) Study Investigators: Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus. A blood pressure-independent effect. *Circulation.*, 2002, 106, 672-678. – 28. Wiene, W., Richard, S., Champeroux, P. és mtsai: Comparative antihypertensive and renoprotective effects of telmisartan and lisinopril after longterm treatment in hypertensive diabetic rats. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.*, 2001, 2, 31-36. – 29. Winkler, G., Jermendy, Gy., Matos, L.: Az angiotensin-II receptorgátlás elméleti háttere és klinikofarmakológiai sajátosságai. *Orv. Hetil., közlésre elfogadva.* – 30. Wong, M., Staszewsky, L., Latini, R. és mtsai: Valsartan benefits left ventricular structure and function in heart failure: the Val-HeFT echocardiographic study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2002, 40, 970-975. – 31. Yusuf, S.: From the HOPE to the ONTARGET and the TRANSCEND Studies: challenges in improving prognosis. *Amer. J. Cardiol.*, 2002, 89 (Suppl.), 18A-26A.

(Winkler Gábor dr., Budapest, Diós árok 1–3. 1125)

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ könyveiből



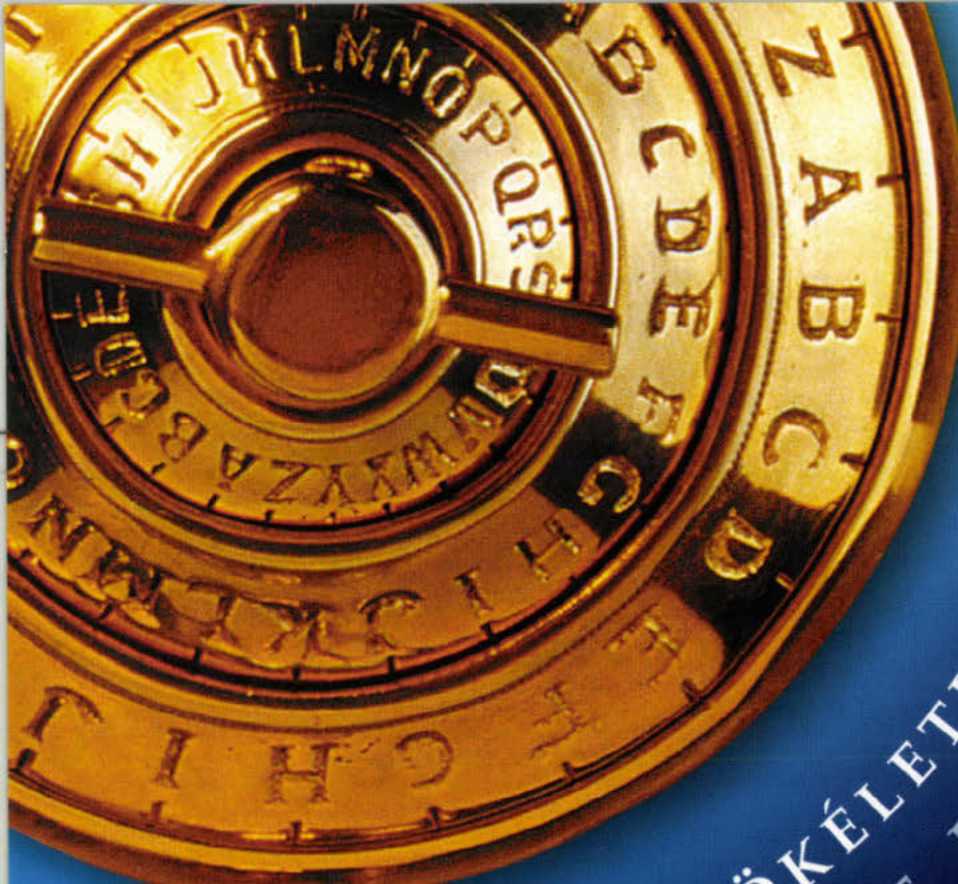
A klinikai endokrinológia és anyagcsere-betegségek kézikönyve

Szerkesztette: Leövey András

E hiánypótló könyv átfogó képet nyújt mindazon ismeretekről és kórképekről, melyek a korszerű endokrinológia, valamint a legfontosabb anyagcsere-betegségek megértéséhez nélkülözhetetlenek. Az elméleti alapokra építkezve tárgyalja a neuroendokrin szerveződést, az élettani és genetikai tényezők szerepét, valamint az in vitro és a képkeltő diagnosztika újabb, fontos ismérveit követnek. Ez a felépítése követte az endokrinológia 14 részletes, gyakorlati jellegű fejezetének, amelyek ismertetik a gyermek- és időskor, valamint a nőgyógyászati endokrinológia sajátosságait, továbbá a szükséges műtéti megoldásokat is. Mindezeket a ma népbetegségnek számító, legfontosabb anyagcsere-betegségek (elhízás, cukorbetegség, zsír- és csontanyagcsere-zavarok) ismertetése követi. Az áttekinthetőséget és a megértést számos ábra és táblázat segíti.

Formátum: 202 × 285 mm Terjedlem: 1054 oldal Bolti ár: 9500 Ft





A TÖKÉLETES KOMBINÁCIÓ HIPERTÓNIA B A N



FIX KOMBINÁCIÓ:



Accuzide filmtabletta
Accuzide 20 filmtabletta
Rövidített alkalmazási előirat

Hatóanyag: 10 mg quinaprilum és 12,5 mg hydrochlorothiazidum, illetve 20 mg quinaprilum és 12,5 mg hydrochlorothiazidum tablettánként. **Javallatok:** Esszenciális hypertonia. **Ellenjavallatok:** Quinapril hydrochloriddal, thiazidokkal vagy sulfonamidokkal szembeni túlérzékenység; angioneurotikus oedemára való hajlam; súlyosan beszűkült vesefunkció; dialízis; ketoldali vesearteria szűkület; vese-transzplantáción átesett beteg; jelentős aorta- vagy mitralis billentyűszűkület vagy hypertrophias cardiomyopathia; dekompenzalt szívelégtelenség; primer hyperaldosteronismus; súlyos májkárosodás (prekómás, májkómás), illetve elsődleges májbetegség; klinikailag jelentős folyadék- és elektrolitháztartás-zavar; gyermekkor; terhesség, szoptatás. **Adagolás:** Napi 1 Accuzide filmtabletta reggel, 2-3 het elteltevel a dózis emelhető. Maximális napi adag 2 tabletta Accuzide vagy 1 tabletta Accuzide 20. **Mellékhatások:** Esetenként jelentősebb vérnyomásesés. Az alábbi mellékhatások egyedi eseteit figyelték meg az ACE-gátlóval való kezelés kapcsán: tachycardia, palpitáció, mellkasi fájdalom, angina pectoris, myocardialis infarktus, TIA, agyi inzultus, vesefunkció romlása, köhögés, angioneurotikus oedema, emésztési zavarok, allergias borreakciók, fejfájás, faradékonyság, valamint haemoglobin, haematokrit, leukocytá- vagy thrombocytá-szám csökkenés.

Megjegyzés: csak vényre adható ki.
Kérjük olvassa el a részletes alkalmazási előiratot is!
Alk. El. OGYI eng. száma: 15991/41/2001
ACZ-02-04-19

Különösen hatékony:

- Időskori hipertóniában
- Diabetesszel szövődött hipertóniában
- Szívelégtelenséggel kísért hipertóniában

Accuzide®

quinapril-HCTZ



Pfizer Kft. H-1123 Budapest, Alkotás u. 53. MOM Park Centrum „F” Épület Tel.: (1) 488 3700 www.pfizer.hu

Társ a gyógyításban

A születés időpontja gyermekkori lymphoid leukaemiában

Kajtár Pál dr.¹, Fazekasné Kis Mária² és Méhes Károly dr.³

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Gyermekklinika
(igazgató: Soltész Gyula dr.)¹

Debreceni Egyetem, Agrártudományi Centrum, Agrárinformatikai és Alkalmazott Matematikai
Tanszék (tanszékvezető: Herdon Miklós dr.)²

Pécsi Tudományegyetem, Magyar Tudományos Akadémia, Klinikai Genetikai Kutatócsoport
(vezető: Méhes Károly dr.)³

Bevezetés: Egyes vizsgálatok felvetették a születési dátum szezonálisában megnyilvánuló környezeti tényezők, főleg vírusjárványok és rosszindulatú betegségek közötti összefüggés lehetőségét. **Célkitűzés és módszer:** A szerzők az 1988. január 1. és 2000. december 31. között diagnosztizált 814, 0–18 éves akut lymphoid leukaemiás gyermek születési dátumát elemezték. **Eredmények:** A születés hónapja és a leukaemia későbbi kialakulása között nem találtak összefüggést. **Következtetés:** Magyar betegekben ezzel a megközelítéssel a leukaemia szezonális megjelenését befolyásoló környezeti hatást, vírusfertőzést igazolni nem lehetett.

Kulcsszavak: gyermekkori akut lymphoid leukaemia, környezeti faktorok, születési dátum

Month of birth in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Introduction:* An association between date of birth influenced by certain environmental factors (such as virus infections) and malignant diseases has been suggested in some previous papers. *Aims and Methods:* The authors analyzed the birth dates of 814 children, 0-18 years of age, in whom acute lymphoblastic leukemia was diagnosed in the period between the 1st of January 1988 and 31st of December 2000. *Results:* No association between month of birth and manifestation of leukemia in Hungarian children could be established. *Conclusion:* The results suggest that this approach was not capable of detecting any obvious prenatal environmental factors, including virus endemics, that could have influenced the appearance of leukemia.

Key words: childhood acute lymphoblastic leukemia, environmental factors, date of birth

A daganatos megbetegedések genetikai okainak egyre eredményesebb feltárása mellett változatlanul fontos az örökölt hajlamot „előhívó”, aktiváló környezeti tényezők tisztázása. A gyermekkori leukaemiák esetében ismételt felmerült az a lehetőség, hogy a latens génhordozók betegségének manifesztálódásához vírusfertőzések, járványok járulnak hozzá. Az elképzelést megerősítő direkt bizonyítékot eddig nem találtak, de egyes közvetett adatok egyaránt szólnak a feltételezés mellett és ellen. Ilyen a betegek születési dátuma, amelynek egyenlőtlen eloszlása a leukaemiások fogamzás körüli, vagy magzati időszakban halmozódó vírusfertőzéseire utalhat. Ez könnyen elemezhető, ha a fogamzások, ill. születések dátumainak gyakoribbá válása egybeesik az epidemiológiailag igazolt járványokkal, de a párhuzam szubklinikai fertőzések esetén is fennállhat, amit a járványügyi adatok nem rögzíthetnek. A betegek születési időpontjának az átlagnépességétől feltűnően eltérő, adott időszakokhoz kötődő halmo-

zódása természetesen más környezeti faktorokra is utalhat: egy adott régióban időszakonként jelentkező vegyi vagy sugárhatás elméletileg ugyanúgy megmutatkozhat az érzékenyített, és később leukaemiássá váló gyermekek születési dátumában, mint a vírusfertőzések.

A környezeti hatások ilyen megközelítésére több példa is van az irodalomban. *Vianna és Polan* (6) már 1976-ban felvetette a praenatalis szezonális és az ennek megfelelő varicellafertőzések lehetőségét gyermekkori lymphoid leukaemiában. Újabb felmérésekben a leukaemiás gyermekek születési dátumában nem találtak jellegzetes halmozódást (1, 3), de nem zárták ki annak lehetőségét, hogy az esetleg mégis meglévő eltéréseket más tényezők, például az évente más-más hónapban fellépő járványok a többéves összesítő statisztikákban elfedik, és így a finom különbségek rejtve maradnak (5).

A kisszámú és ellentmondásos adatok, valamint a környezeti hatások helyhez kötöttsége alapján indokoltnak láttuk a magyar leukaemiás gyermekek születési dátumának elemzését, amelyre tudunkkal eddig nem került sor.

Rövidítések: ALL = akut lymphoid leukaemia

Betegek és módszerek

A leukaemiás gyermekek gyógykezelése immár 3 évtizede a Magyar Gyermekonkológiai Munkacsoport 10 regionális központjában történik. A Munkacsoport központi tumorregisztere tartalmazza valamennyi diagnosztizált, gyógykezelt leukaemiás gyermek adatait. A megbetegedéskor 15 évnél fiatalabb gyermekek a teljes hazai beteganyagot jelentik, a 15–18 évesek kis részét már felnőtteket ellátó osztályok kezelik, a közöttük előforduló megbetegedéseknek csak a Gyermekonkológiai Munkacsoport keretében ellátott részéről vannak adataink.

A Munkacsoport betegnyilvántartása (központi tumorregisztere) 1988. január 1-jétől számítógépes adatbázis formájában is teljes. A vizsgálatainkhoz szükséges adatokat ezen számítógépes nyilvántartásból nyertük. 1988. január 1. és 2000. december 31. között 814 akut lymphoid leukaemiás beteget regisztráltunk (1988: 60, 1989: 65, 1990: 64, 1991: 70, 1992: 58, 1993: 57, 1994: 51, 1995: 77, 1996: 43, 1997: 71, 1998: 77, 1999: 65, 2000: 56, évi átlag: 62,6 új beteg).

A betegek életkora az akut lymphoid leukaemia diagnózisakor 0,0 (congenitalis) – 18 év között változott, átlagos életkor: 6,53 év, medián: 5,4 év volt. 42 beteg volt 15 évnél idősebb. A nemi arány: 1,35 (467 fiú) volt.

A betegek születési idejének és a diagnózis dátumának vizsgálata

A betegek adatait a születési idő (év + hónap) és a betegség diagnosztizálási ideje (év + hónap) alapján is elemeztük. A diagnózis dátuma szerint három adatsort vizsgáltunk: először a havi összes beteg számát, majd ugyanezt az adatsort a medián (5,4 év) értéknél kettébontva. Minden esetben a betegek havi előfordulási számait vettük figyelembe.

Az elemzéshez releváns statisztikai programcsomag (SPSS 9.0) Seasonal Decomposition modulját alkalmaztuk.

Általánosságban az idősorokat a trend, a ciklikusság, a szezonális és a véletlen hatás jellemzi. Az ALL betegek idősorait az ún. additív típusú dekompozíciós modellel vizsgáltuk. Az elemzések eredményeként a szezonálisan kiigazított idősorok, a ciklikus trendek és a véletlen komponensek álltak elő. Ezeket grafikusan ábrázoltuk, melyek közül a közleményben néhány szemléltető ábrát mutatunk be.

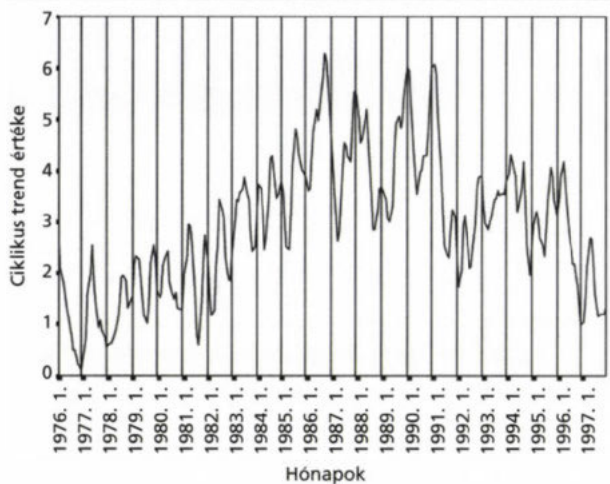
Eredmények

A betegek születési dátumának elemzése

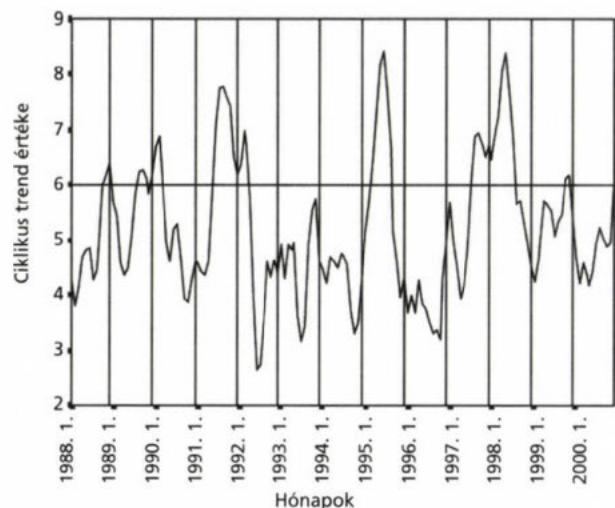
A betegek születési dátuma alapján készült ciklikus trendet az 1. ábra mutatja. Megfigyelhető, hogy egyes években egy, máskor kettő, esetenként három csúcs is adódott a ciklikus trend lefutásában. Vizsgáltuk, hogy a csúcsok az év mely szakára (év eleje, közepe, vége) estek. Mindhárom időszakra közel azonos számú kimagasló érték adódott.

A betegség diagnosztizálási dátumának elemzése

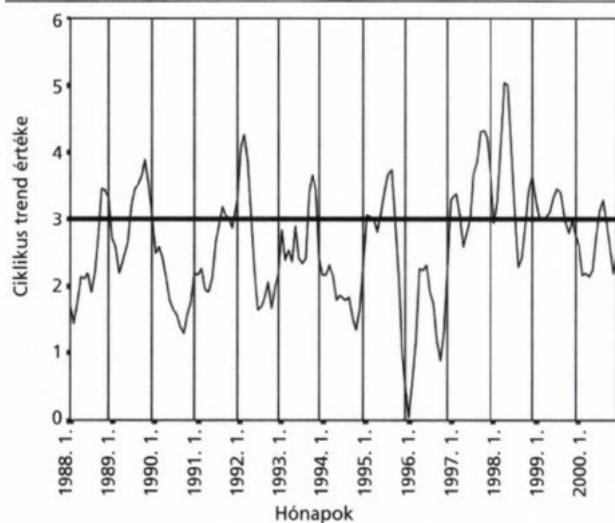
A betegség diagnosztizálási dátumának elemzését a teljes korcsoportra és a medián alapján kettébontott adatsorokra is elvégeztük. A 2. ábra az összes beteg



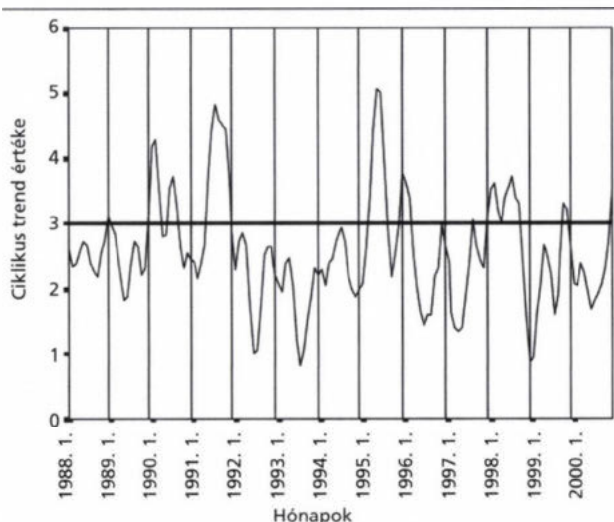
1. ábra: A születési dátumok idősorából képzett ciklikus trend



2. ábra: A diagnosztizálás dátumai alapján az összes beteg adataiból képzett ciklikus trend



3. ábra: A kóriszésés időpontja alapján a fiatalabb korcsoport adataiból képzett ciklikus trend



4. ábra: A diagnosztizálás dátumai alapján az idősebb korcsoport adataiból képzett ciklikus trend

idősorának ciklikus trendjét ábrázolja. Ez alapján 9 csúcst (csúcs: a ciklikus trend értéke 6-nál nagyobb) kaptunk. Közülük 6 a téli időszakra (november–február), 1 az őszi (szeptember–október), 1 a tavaszi (március–május) és 1 a nyári (június–augusztus) hónapokra esett.

A 3. ábra a fiatalabb korcsoport ciklikus trendjét mutatja. Ez alapján 7 téli, 2 őszi, 1 tavaszi és 1 nyári csúcs (csúcs: ciklikus trend értéke 3-nál nagyobb) adódott.

A 4. ábrán az idősebb korcsoport ciklikus trendje látható. A téli hónapokra 7, az ősziekre 1, a tavasziakra 1 és a nyári hónapokra 4 csúcst (csúcs: 3-nál nagyobb a ciklikus trend értéke) kaptunk.

Megbeszélés

A születési dátum és a későbbi malignitás esetleges összefüggésének eddigi elemzése ellentmondásos következtetésekhez vezetett. Yuen és mtsai 115 670 emlőrákos nő adatai alapján meggyőző szezonálisitást tudtak kimutatni: a júniusban születettek emlőrák-kockázata 5%-kal nagyobb volt, mint a decemberben születetteké (7). Kristoffersen és Hartveit 1110 fős anyagában az egyoldali emlőrák gyakoribb volt az év első felében világrajöttekben, de ennek nem lehetett oki jelentősége, mert a nem daganatos nőpopulációban is hasonló volt a születési dátumok eloszlása (2). A Dán Tumor Regiszter 40 éves anyagában a here-rák gyakorisága és a születési dátum között általában nem volt korreláció, bár a carcinoma embryonale testis alcsoportban rövidebb időszakban láttak ciklikus trendet (4). Amint a bevezetésben utaltunk rá, a gyermekkori ALL-t analizálva a kutatók egymástól erősen eltérő eredményekre jutottak.

Jelen vizsgálatunkban a magyar ALL betegek születési dátumának elemzésekor jellegzetes halmozódást nem lehetett megfigyelni. A ciklikus trend csú-

csai szabálytalanul követték egymást, a csúcsok közötti időtartam változó volt. A ciklikus trend csúcsainak egy-egy harmada az év elejére, közepére és végére esett, időbeli eloszlásuk szabálytalan volt. A csúcsok szabálytalan előfordulása a véletlenszerű hatást valószínűsíti. A jelen elemzés mindamellett teljes biztonsággal nem zárja ki a szezonális, és ennek hátterében valamely szezonálisan előforduló környezeti hatás szerepét. Azt is figyelembe kell venni, hogy a vírusjárványok évenkénti változása mellett az egyéb környezeti tényezők sem következetesen jelentkeznek: egy-egy lokális levegő- vagy ivóvíz-szennyezés feltehetőleg csak viszonylag kis populációt érint, és nem okoz olyan tömeges hatást, ami ezzel a módszerrel érzékelhető lenne.

A diagnózis dátumának elemzésekor az összes beteg adatainak vizsgálata mellett, a mediánnal kettébontott adatsorokat külön is vizsgáltuk. Ezt a módszert azért alkalmaztuk, hogy az esetleges halmozódásokban rejlő jellegzetességeket biztosabban megítélhessük. A három idősről kapott ciklikus trendek csúcsai bár nem teljesen szabályos időközönként követték egymást, de a csúcsok többsége mindhárom esetben a téli hónapokban jelentkezett. Ez különösen az összes esetet és a fiatalabb korcsoportot tekintve állítható: 66%, ill. 64% a téli hónapokra esett. A téli hónapokban az ALL betegséget jóval gyakrabban diagnosztizálták. Ez arra utal, hogy ebben az időszakban valamilyen külső hatás (gyaníthatóan vírusfertőzés) elősegíthette a betegség manifesztálódását.

A környezeti hatások (vírusinfekciók) esetleges szerepe a diagnózis hónapja alapján jobban gyanítható, mint a születés hónapja alapján. A kettő között valószínűleg nincs semmi összefüggés. Az év hónapjai szerinti értékelés módszere mindkét esetben kellő óvatossággal értékelendő, de jelen vizsgálatunk szerint Magyarországon a születési dátummal jellemezhető tényezőknek nincs durva befolyása az ALL előfordulására.

Köszönetnyilvánítás: A tanulmány az ETT 349/2000. sz. kutatási támogatás segítségével készült.

IRODALOM: 1. Higgins, C. D., Dos-Santos-Silva, I., Stiller, C. A. és mtsai: Season of birth and diagnosis of children with leukemia: an analysis of over 15 000 UK cases occurring from 1953-1995. *Br. J. Cancer*, 2001, 84, 406-412. – 2. Kristoffersen, S., Hartveit, F.: Is a woman's date of birth related to her risk of developing breast cancer? *Oncol. Rep.*, 2000, 7, 245-247. – 3. Meltzer, A. A., Annegers, J. F., Spitz, M. R.: Month-of-birth and incidence of acute lymphoblastic leukemia in children. *Leuk. Lymph.*, 1996, 23, 85-92. – 4. Prener, A., Carstensen, B.: Month of birth and testicular cancer risk in Denmark. *Am. J. Epidemiol.*, 1990, 131, 15-19. – 5. Sørensen, H. T., Pedersen, L., Olsen, J. H. és mtsai: Seasonal variation in month of birth and diagnosis of early childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA*, 2001, 285, 168-169. – 6. Vianna, N. J., Polan, A. K.: Childhood lymphatic leukemia: prenatal seasonality and possible association with congenital varicella. *Am. J. Epidemiol.*, 1976, 103, 321-332. – 7. Yuen, J., Ekblom, A., Trichopoulos, D. és mtsai: Season of birth and breast cancer risk in Sweden. *Br. J. Cancer*, 1994, 70, 564-568.

(Kajtár Pál dr., Pécs, József Attila u. 7. 7623)

UVEK VESE-EPEKŐZÚZÁS

VESEKŐ



EPEKŐ

LITHOTERÁPIÁS (ESWL) KEZELÉS

MI MEGYÜNK A BETEGHEZ

**A MOBIL DORNIER COMPACT LITHOTERÁPIÁS RENDSZERE MÁR MŰKÖDIK
AZ ALÁBBI KÓRHÁZAKBAN:**

1. BUDAPEST: F. Ö. Újpesti Városi Kórház	Tel.: 06 (1) 369-0666
2. BUDAPEST: Semmelweis Egyetem, Budapest Á.O.K. Urológiai Klinika	Tel.: 06 (1) 210-0330
3. BUDAPEST: F. Ö. Bajcsy-Zsilinszky Kórház	Tel.: 06 (1) 432-7600
4. BUDAPEST: F. Ö. Uzsoki utcai Kórház	Tel.: 06 (1) 251-7333
5. PÉCS: Pécsi Tudományegyetem Á.O.K. Urológiai Klinika	Tel.: 06 (72) 507-300
6. SZEGED: Szegedi Tudományegyetem Á.O.K. Urológiai Tanszék	Tel.: 06 (62) 490-590
7. BAJA: Városi Kórház	Tel.: 06 (79) 422-233
8. DEBRECEN: Kenézy Gyula Megyei Kórház	Tel.: 06 (52) 511-777
9. DOMBÓVÁR: Szent Lukács E. Ü. Kht.	Tel.: 06 (74) 465-844
10. EGER: Markhot Ferenc Megyei Kórház	Tel.: 06 (36) 411-422
11. GYŐR: Petz Aladár Megyei Kórház	Tel.: 06 (96) 418-244
12. GYULA: Pándy Kálmán Megyei Kórház	Tel.: 06 (66) 361-833
13. HÓDMEZŐVÁSÁRHELY: Erzsébet Kórház - Rendelőintézet	Tel.: 06 (62) 244-211
14. KAPOSVÁR: Kaposi Mór Megyei Kórház	Tel.: 06 (82) 501-300
15. KISKUNHALAS: Városi Ö. Semmelweis Kórház	Tel.: 06 (77) 522-000
16. KISTARCSA: Flór Ferenc Megyei Kórház	Tel.: 06 (28) 506-600
17. KECSKEMÉT: Bács-Kiskun M. Ö. Kórháza	Tel.: 06 (76) 481-781
18. MAKÓ: Dr. Diósszilágyi Sámuel Városi Kórház	Tel.: 06 (62) 511-151
19. NAGYKANIZSA: Nagykanizsa M. J. V. Kórháza	Tel.: 06 (93) 311-500
20. OROSHÁZA: Orosháza V. Ö. Kórháza	Tel.: 06 (68) 411-166
21. PÁPA: Gróf Esterházy Kórház	Tel.: 06 (89) 324-444
22. SALGÓTARJÁN: Szent Lázár Megyei Kórház	Tel.: 06 (32) 311-222
23. SOPRON: Sopron M. J. V. Erzsébet Kórház	Tel.: 06 (99) 312-120
24. SZÉKESFEHÉRVÁR: Fejér Megyei Szent György Kórház	Tel.: 06 (22) 535-500
25. SZEKSZÁRD: Tolna Megyei Ö. Balassa János Kórháza	Tel.: 06 (74) 501-500
26. SZENTES: Csongrád M. Ö. Területi Kórház	Tel.: 06 (63) 313-244
27. SZOLNOK: MÁV Kórház	Tel.: 06 (56) 426-633
28. SZOMBATHELY: Vas Megyei Markusovszky Kórház	Tel.: 06 (94) 311-542
29. TATABÁNYA: Szent Borbála Megyei Kórház	Tel.: 06 (34) 515-488
30. VÁC: Jávorszky Ödön Városi Kórház	Tel.: 06 (27) 317-000
31. VESZPRÉM: Csolnoky Ferenc Megyei Kórház	Tel.: 06 (88) 420-211
32. ZALAEGERSZEG: Zala Megyei Kórház	Tel.: 06 (92) 507-500

Az EPEHÓLYAG-EPEÚT köves megbetegedések ESWL kezelése:

Budapesten a Bajcsy-Zsilinszky Kórház Sebészeti Osztályán történik. Tel.: 06 (1) 432-7600, 06 (1) 260-5460

A köves megbetegedések Lithoterápiás gyógyítását az OEP finanszírozza.

A berendezés várható beosztásáról információ:

UVEK Kft.

1015 Budapest, Hunfalvy u. 8. Telefon/fax: 06 (1) 201-3783, 06 (1) 201-3909

A dendritikus sejtek immunbiológiája és felhasználásuk a klinikai gyakorlatban

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

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika
Magyar Tudományos Akadémia, Semmelweis Egyetem, Gasztroenterológiai és Endokrinológiai Kutató Csoport (igazgató: Tulassay Zsolt dr.)

Bevezetés: A dendritikus sejtek központi szerepet játszanak az immunfolyamatok regulációjában, az immunválasz sejt vagy humorális irányba való befolyásolásában. Több altípusuk különböztethető meg, melyek eltérő haematopoieticus sejt vonalaktól származnak, morfológiailag, funkcionálisan, szervezetben belüli lokalizációjukban is eltérnek egymástól. A csontvelői őssejtekből fejlődő éretlen dendritikus sejt prekursorok a keringésben jutnak el a perifériális szövetekbe, ahol differenciálódnak, aktív antigénfelvevő és -processzáló sejtekké válnak. Megfelelő szignálok hatására a dendritikus sejtek további érési folyamatokon esnek át, és a másodlagos nyirokszervekbe vándorolva bemutatják az általuk felvett, sejt felszíni MHC molekuláikhoz kötött, antigénből származó peptideket a T-sejteknek, melyeket aktiválva immunreakciót váltanak ki. Azonkívül, hogy hivatásos antigén bemutató sejtnek elengedhetetlenek a T-sejtes immunválasz indukciójához, citokinjeik és sejt-sejt kapcsolataik révén hatnak a B-sejtek, valamint a természetes immunrendszer effektorsejtjeinek aktivációjára, működésére. **Következtetés:** A dendritikus sejtek e komplex szabályozó működése lehetőséget teremt az immunreakciók mesterséges befolyásolására sejtek módosításával: a tetszőlegesen kiválasztott antigén(ek) ellen irányítható, növelhető vagy csökkenthető intenzitásuk, ezáltal különböző betegségek – tumorok, fertőzések, autoimmun kórképek, transzplantátumok rejekciója – immunterápiája valószínűsíthető meg.

Kulcsszavak: dendritikus sejtek, antigénbemutató, MHC I és II, CD11, T-sejtes immunválasz, tumorasszociált antigének, transzdukció, dendritikus sejt vakcináció, autoimmunizáció, IL-12

Immunobiology of dendritic cells and their application in clinical practice. *Introduction:* Dendritic cells play a central role in the regulation of the immune responses towards cellular or humoral immunity. Several types of dendritic cells can be distinguished, which originate from different hematopoietic lineages, and differ from each other in function, morphology and localization within the organism. Immature dendritic cell-precursors originate from bone marrow haematopoietic stem cells, circulate in blood system and reach peripheral tissues, where they differentiate into active antigen capturing and processing cells. They have further maturation by the effect of adequate signals (antigen stimuli and inflammatory cytokines) and migrate into secondary lymphoid organs, presentate cell surface MHC molecules-linked peptides from antigens which they have captured and processed, to T lymphocytes, induce immune reaction by T cell activation. Apart from the fact that dendritic cells as professional antigen presenting cells are essential to induction T cell-mediated immune responses, they influence activation and function of B lymphocytes and effector cells of natural immune system by cytokines and cell-cell interactions. *Conclusions:* Complex regulatory function of dendritic cells make a possibility for artificial alteration of immune processes by modification of dendritic cells: direct against definitive antigens, increase or decrease their intensity, hereby we can accomplish the immunotherapy of different diseases such as tumors, infection, autoimmune diseases, transplants' rejection.

Key words: dendritic cells, antigen presentation, MHC class I and II, T cell-mediated immune response, tumor-associated antigens, transduction, dendritic cell vaccination, autoimmunity, IL-12

Rövidítések: CMV = cytomegalovírus; ER = endoplazmatikus retikulum; Fc γ R = Fc- γ -receptor; GM-CSF = granulocita/macrophag kolónia stimuláló faktor (granulocyte/macrophage colony-stimulating factor); HHV = human herpesvírus; HIV = human immunodeficiencia vírus; HLA = human leukocita antigén; ICAM = intercelluláris adhéziós molekula; IL = interleukin; LFA = lymphocyte function-associated antigen; MHC = fő hisztokompatibilitási komplex (major histocompatibility complex); MIIC = MHCII-gazdag kompartment; NK = természetes ölő (natural killer); NKT = NK-szerű T-lymphocita; TAP = antigénfeldolgozással kapcsolatos transzporter (transporter associated with antigen processing); TCR = T-sejt-receptor (T cell receptor)

A dendritikus sejtek az immunrendszer hatékony antigénfelvevő, -feldolgozó és bemutató sejtjei, melyeket a T-sejtes immunválasz elindításában, valamint az immunfolyamatok szabályozásában betöltött sokrétű szerepük alkalmassá tesz arra, hogy működésük módosításával befolyásoljuk a kialakuló immunreakciók tulajdonságait, specificitását és mértékét. Napjainkban egyre több kísérlet történik a különböző tumorok elleni dendritikus sejtvakcinációnak

létrehozására, a dendritikus sejtek antigénfelvételének és -prezentációjának terápiás célú megváltoztatásával, tumorantigénnel való *ex vivo*, ill. *in vivo* „töltésével” (ún. „loadolásával”, azaz RNS vagy fehérjemolekulák dendritikus sejtekbe való bejuttatásával).

A molekuláris biológiai technikák fejlődésével lehetővé válik a különböző betegségekben a target antigének, epitópok azonosítása, pontos meghatározása, és tökéletesíthető az antigénbejuttatás is. A dendritikus sejt alapú immunterápiás lehetőségek sikeresnek ígérkeznek a fertőző és autoimmun betegségek, valamint a transzplantáció eredményességét veszélyeztető kilökődési reakciók kezelésében és megelőzésében is. A dolgozat áttekintést ad e kevésbé ismert és újabbban egyre inkább kutatott sejtek eredetéről, típusairól, működéséről és klinikai felhasználásuk lehetőségéről.

A dendritikus sejtek általános jellemzése

A dendritikus sejtek eredete, migrációja, érése, aktivációja

A dendritikus sejtek nem egyetlen, önálló sejtípust alkotnak, hanem eltérő csontvelői haematopoieticus sejt vonalakból eredeztethetők (39). A myeloid és a lymphoid eredetű dendritikus sejtek fejlődése szempontjából jelenleg három különböző sejt differenciációs útvonal feltételezhető (36).

A csontvelői őssejtekből fejlődő éretlen dendritikus sejt prekurzorok a keringésben cirkulálva jutnak el a perifériális szövetekbe, ahol antigéninger és gyulladásos citokinek (IL-1, IL-6, IL-10) hatására differenciálódnak, aktív antigénfelvevő és -processzáló sejtekké válnak. Az érés a másodlagos nyirok-szervekben teljesebb ki: az éretlen dendritikus sejtek antigénbemutatóra és T-sejt-aktivációra képes antigénprezentáló sejtekké érnek, ami a perifériás szövetekből a másodlagos nyirok-szervekbe való migrációval párhuzamosan megy végbe.

Az éretlen és érett dendritikus sejtek migrációjában számos specifikus kemokin és kemokinreceptor (13), valamint az adhézións molekulák expressziós szintjének változása és a bazális membránon való átjutást elősegítő proteolitikus enzimek fokozott termelődése is szerepet játszik.

Az érés során a dendritikus sejtek antigénfelvevő kapacitása csökken, míg a T-sejtekkel való kapcsolódáshoz szükséges adhézións és kostimulátor molekulák, mint a CD40, CD54 (ICAM-1), CD58 (LFA-3), CD80 (B7-1) és a CD86 (B7-2) (8), a CD83 maturációs marker, valamint a feldolgozott antigén bemutatásában elengedhetetlen MHC I. és MHC II. molekulák expressziója megnövekszik. Az érés folyamán az éretlen dendritikus sejtekben nagy számban megtalálható MIIC (MHC II-gazdag kompartmentek) nem-lizoszomális vezikulákká alakulnak és az MHC-peptid komplexeiket a sejt felszínre juttatják (9).

A dendritikus sejtek altípusai, sejt felszíni markereik és morfológiájuk

A dendritikus sejtek egyes altípusai – a bőr epidermisében megtalálható Langerhans-sejtek, a lymphoid szervek interdigitális dendritikus sejtjei, a perifériás vér dendritikus sejtjei, a dermalis dendritikus sejtek, a thymusbeli dendritikus sejtek, a humán tonsilla T-sejtes zónájában napjainkban azonosított plazmacitoid populáció – eredetükben, morfológiájukban, sejt felszíni molekuláik mintázatában és az immunrendszerben betöltött funkciójukban is különböznek. A dendritikus sejtek immunbiológiájának komplexitását támasztja alá az a tény is, hogy a különböző lokalizációjú dendritikus sejt típusok és altípusok eltérő differenciációs, ill. érési állapotokat képviselnek, ezért csoportosításuk nem egyértelmű, továbbá a sejt szeparációs technikák fejlődésével és a sejt felszíni markerek egyre szélesebb körű vizsgálatával számos új altípus azonosítása is lehetővé válik.

Az éretlen dendritikus sejt prototípusának a bőr epidermisében előforduló Langerhans-sejteket tekintik (37), melyek citoplazmájában Birbeck-granulumok találhatók, sejt felszínükön E-cadherint, Lag antigént és egy újfajta C típusú lektint, a langerint, valamint Fc-receptorokat és nem polimorf MHC I. családba tartozó CD1a molekulákat hordoznak.

Az interdigitális dendritikus sejtek (IDC), melyek a másodlagos nyirok-szervek T-sejtes zónájában helyezkednek el, érett dendritikus sejt populációt alkotnak, ennek megfelelően alacsony antigénprocesszáló képességűek, ugyanakkor felszínükön nagy mennyiségben expresszálják az antigénprezentáció kulcsmolekuláit, az MHC I.-t és MHC II.-t, valamint a T-sejt stimulator molekulákat, a CD80-at és a CD86-ot.

A nagyon érzékeny, immunomágnesesen vagy immunofluoreszcenssel jelölt sejtek elkülönítésén alapuló sejt szeparációs technikák térhódításával és a rövid távú, ún. „short-term” *in vitro* kultúrák alkalmazásának ötvöztetésével egyre több adat nyerhető a perifériás vérben kis mennyiségben megtalálható dendritikus sejtekről (33). A perifériás vér dendritikus sejtjeinek legalább két, de újabb irodalmi adatok szerint inkább három altípusa különböztethető meg morfológiai tulajdonságaik és sejt felszíni markereik alapján (14, 19, 35).

A dendritikus sejtek funkciói az immunrendszerben

A dendritikus sejtek az immunrendszer leghatékonyabb antigénprezentáló sejtjei, melyek a környezet antigéninereit „fogják” fel, és az antigénfeldolgozás és -bemutató folyamatok keresztül aktiválják az adaptív immunrendszer naív T-sejtjeit. Nemcsak a primer immunválasz indukciójában és a T-sejt-közvetített immunreakció típusának regulációjában játszanak nélkülözhetetlen szerepet, hanem sejt-sejt kölcsönhatásaik és citokineik révén befolyásolni képesek a B-sejt differenciációját, ellenanyag-termelését, a természetes immunrendszer NK- és NKT-sejtjeinek aktivációját és citokin termelését, valamint részt vesznek az immunológiai tolerancia kialakításában is.

Az éretlen dendritikus sejt antigénfelvétele – az antigén típusától függően – többféle mechanizmus-

sal történhet: fagocitózissal mikrobákat, apoptotikus és nekrotikus sejtfragmentumokat, receptor-közvetített endocitózissal immunkomplexeket és opsonizált kórokozókat (Fc γ RI és Fc γ RII), mannozilált antigéneket (mannózeceptor), makropinocitózissal pedig szolúbilis antigéneket vesznek fel.

Az intracelluláris antigének feldolgozását a proteaszóma rendszer végzi, ahol a peptidre hasított antigének a TAP1/2 transzporterekhez kötődve kerülnek az ER-ba, itt az újonnan szintetizálódott MHC I. molekulákhoz kötődnek, és velük együtt az antigénprezentáló sejt felszínre kerülnek. Ezt a folyamatot az antigénprezentáció endogén, citoplazmatikus útjának nevezik, mivel az antigének 8–10 aminosavas peptidre bontását több komponensből álló citoplazmatikus enzimkomplex (proteaszóma) végzi. A keletkező antigén peptid – melyek méretükből adódóan illeszkedni tudnak az MHC I molekulák antigénköti zsebébe – egy speciális szállítófehérjéhez, az ATP-kötő kazettafehérjék családjába tartozó, 2 alegységes TAP-hoz kötődve szállítódik az MHC I molekulák szintézisének helyére, az endoplazmatikus retikulumba. Az MHC I molekulát egy, az ER membránjában elhelyezkedő chaperon, a calnexin olyan átmeneti konformációban tarja, amely a peptid befogadására képes. A nagy affinitással kötődő antigén peptid stabilizálja az MHC I α -lánc és β_2 -mikroglobulin által képzett dimert, ami a Golgi-rendszeren át a membránfehérjékre jellemző szekretoros úton kerül a sejt felszínre (16). Az antigénbemutató sejt felszínén lévő MHC I-peptid komplexeket a megfelelő TCR-rel rendelkező CD8+ citotoxikus T-sejtek ismerik fel.

Az extracelluláris antigének – az antigénprezentáló sejt által történő felvételüket követően – az endoszómákban bomlanak le, a belőlük származó peptid az MHC II-ben gazdag kompartmentekbe (MIIC) kerülnek, ahol az MHC II molekulákhoz kapcsolódnak. Ez a folyamat az antigénprezentáció exogén, az endo-/lizoszóma rendszeren keresztül történő útja. Az MHC II membránfehérjék polimorf α - és β -láncai – az MHC I molekulákhoz hasonlóan – az ER-ban szintetizálódnak. A két lánc helyes párosodását a chaperonként működő invariáns lánc biztosítja, ami a peptidköti helyet az itt előforduló peptid számára nem hozzáférhető konformációban tarja. Az invariáns lánc játszik szerepet az $\alpha\beta$ -láncból álló dimereknek az endo-/lizoszóma rendszer speciális vezikulumaiba (az MIIC-be) való irányításában is. Ezekben a korai és késői endoszómák tulajdonságait egyesítő vezikulumokban az invariáns lánc savas proteázok hatására folyamatosan lehasad az MHC II molekuláról, és a lebontott fehérje antigénekből származó peptidre elfoglalhatják a szabadra vált antigénköti helyeket. Az antigénbemutató sejt a felszínükre kijutó MHC II-peptid komplexeket a specifikus TCR-rel bíró CD4+ helper T-sejteknek mutatják be. Mivel az MHC II molekulák csak az ún. hivatásos antigénprezentáló sejteken (B-sejteken, macrophagokon és dendritikus sejteken) jelennek meg, az exogén antigének bemutatását is csak ezek a sejtek végezhetik el, annak ellenére, hogy az antigénlebontást biztosító mechanizmusok minden sejtben rendelkezésre állnak (16).

Az exogén antigénekből származó peptid prezentációja történhet alternatív MHC I útvonalon is. Úgy vélik, hogy ezen az útvonalon bemutatott antigén hatására jön létre a transzplatációs antigének, a tumorok és a vírusok elleni immunválasz, ezáltal az exogén MHC I prezentációs útvonal befolyásolása – mely révén az általunk meghatározott antigén-specifitású T-sejtek aktivációja és klonális expanziója érhető el – igen hasznos lehet például a tumorok immunterápiájában (3).

A dendritikus sejtek – a naív T-lymphocyták aktivációján kívül – a naív és a memória B-sejteket is aktiválják. A humán tonsilla interdigitális dendritikus sejtjei és a nyirokszervek germinális központjaiban található dendritikus sejtek az általuk szintetizált citokinek útján elősegítik a B-sejtek plazmasejteké történő érését (20, 39). Mindkét típusú dendritikus sejtről feltételezik, hogy a feldolgozott antigén T-sejteknek való bemutatásán kívül képesek a felvett antigént felszínükön feldolgozatlan formában is megtartani, ezáltal hozzáférhetőbbé tenni a naív B sejtek számára. Úgy vélik, hogy a dendritikus sejtek, az általuk szolgáltatott szignál útján, „híd” szerepet tölthetnek be a CD4+ helper T-sejtek és a B-sejtek között éppúgy, mint a CD4+ helper és CD8+ T lymphocyták kapcsolatában (4, 34).

A dendritikus sejtek egyes típusai elősegítik a természetes immunrendszer NK-, ill. NKT-sejtjeinek aktiválódását, antivirális és tumorellenes hatásuk növelését (29). A tumor eredetű peptidokkal, ill. RNS-sel „töltött” dendritikus sejtek növelik *in vitro* és *in vivo* a tumorellenes immunreakció fontos effektorsejtjeinek, az NKT-sejteknek a citotoxikus aktivitását. A különböző eredetű dendritikus sejtek az NKT-sejtek citokinprofilját is befolyásolni képesek (22).

A dendritikus sejtek felhasználása a klinikai gyakorlatban

Tumor immunterápia

Különböző típusú tumoroknál megfigyelték, hogy a tumorszövetben található megnövekedett dendritikus sejt szám és a kedvező prognózis összefügg (15). A dendritikus sejtek fontos szerepet játszanak a tumorasszociált antigének elleni immunválasz indukciójában, az immunrendszer effektorsejtjeinek stimulálásával. A tumorellenes immunreakcióban a dendritikus sejtek által aktivált CD8+ T-sejtekből létrejövő citotoxikus T-lymphocyták játszó a főszerepet (42), a tumorsejtek pusztításában azonban egyéb effektorsejtek – macrophagok, eozinofil granulocyták, NK- és NKT-sejtek – is részt vesznek, melyeket a dendritikus sejtek szintén stimulálhatnak (3).

A dendritikus sejtek változatos módon használhatók fel a tumorok immunterápiájában (1. táblázat). A leginkább kutatott, klinikai kipróbálásokban is ígéretesnek mutatkozó terápiás lehetőség a dendritikus sejt vakcináció, amely során *in vivo* kevésbé immunogén tumorasszociált antigénekkal *ex vivo* töltött autológ dendritikus sejtek tumoros betegbe való visszajuttatásával elsősorban celluláris antitumor immunválaszt váltanak ki. A dendritikus sejtek töltése történhet tumor eredetű peptidokkal, a módszer hatékony alkalmazásához azonban előzetesen ismernünk kell az adott peptid epitóp pontos szekvenciáját és információval kell rendelkezünk a beteg HLA-típusáról

1. táblázat: A dendritikus sejtek terápiás felhasználási lehetőségei

Terápiás lehetőség	Módszer	Példák
Tumor immunterápia	Tumorantigén-töltött dendritikus sejtek (peptid, fehérje)	Vesecarcinoma, coloncarcinoma, emlő- és petefészektumorok (7) Melanoma (28) Myeloma, prostatatumor (44, 45) Pancreascarcinoma (46)
	Tumorantigén-töltött dendritikus sejtek (RNS, DNS)	Coloncarcinoma (5) Metasztatikus tüdőcarcinoma, coloncarcinoma (40) Carcinoma tüdő-metasztázisa (41) Pancreascarcinoma (46)
	Tumorsejt-dendritikus sejt fúzió	Adenocarcinoma (17)
	Dendritikus sejteket befolyásoló molekulákkal transzdukált tumorsejtek	B-sejtes lymphoma (31)
Fertőző betegségek terápiája	Antigén-citokin, antigén-hordozó fúziós rendszerek	B-sejtes lymphoma (43)
	Mikrobaantigén-töltött dendritikus sejtek	Leishmania donovani (1) Leishmania brasiliensis (6) Mycobacterium tuberculosis (12)
	Élő virionnal transzfectált dendritikus sejtek Nem replikatív vektorral transzdukált dendritikus sejtek	HIV (21) HIV (18) CMV (32)
Autoimmun betegségek terápiája	Immunregulátor molekulákkal transzdukált dendritikus sejtek	Kollagénindukált arthritis (27)
	Antigén-töltött dendritikus sejtek	Autoimmun encephalomyelitis (25) Autoimmun diabetes (30)
Transzplantáció	Antigénprezentáló sejtek antigénmediált depléciója Killer hibridek (donor és recipiens dendritikus sejtjeinek fúziója)	Graft versus host betegség (38) Allograft rejekció ellen (24)

HIV = humán immundeficienciavírus; CMV = cytomegalovírus

is. A tumorantigének szélesebb köréből való szelektálás lehetséges, ha a dendritikus sejtek töltését teljes fehérjékkel, mRNS-sel (46) vagy virális vektorba épített DNS-sel végzik (40, 41). Az ismert tumorantigének meglehetősen kis száma, valamint kis, szétosztott metasztázisok esetén a tumorszövet korlátozott hozzáférhetősége miatt előtérbe kerülnek azok a töltési technikák – tumorlizátum (28), „totál” RNS (5) (1. ábra), apoptotikus tumorsejtek bejuttatása (10), egész daganatsejtek dendritikus sejtek általi fagocitózisának indukciója, tumorsejtek és dendritikus sejtek fuzionáltatása (17) –, melyekkel a tumorsejtek teljes antigénkészletét vizik be a dendritikus sejtekbe, ezáltal lehetővé téve a tumor eredetű epitópok legszélesebb skálájának bemutatását.

Sikeresebb ígérkező terápiás lehetőség a különböző citokin génekkel transzdukált tumorsejt vakcinák alkalmazása. Genetikailag módosított daganatsejtek által termelt és szekretált GM-CSF a dendritikus sejtek tumorszövetbe toborzását és aktiválását segítheti elő, így az elpusztuló tumorsejtekből felszabaduló antigének feldolgozása és bemutatása hatékonyabbá válik, a tumorelles immunválasz erősödik (31).

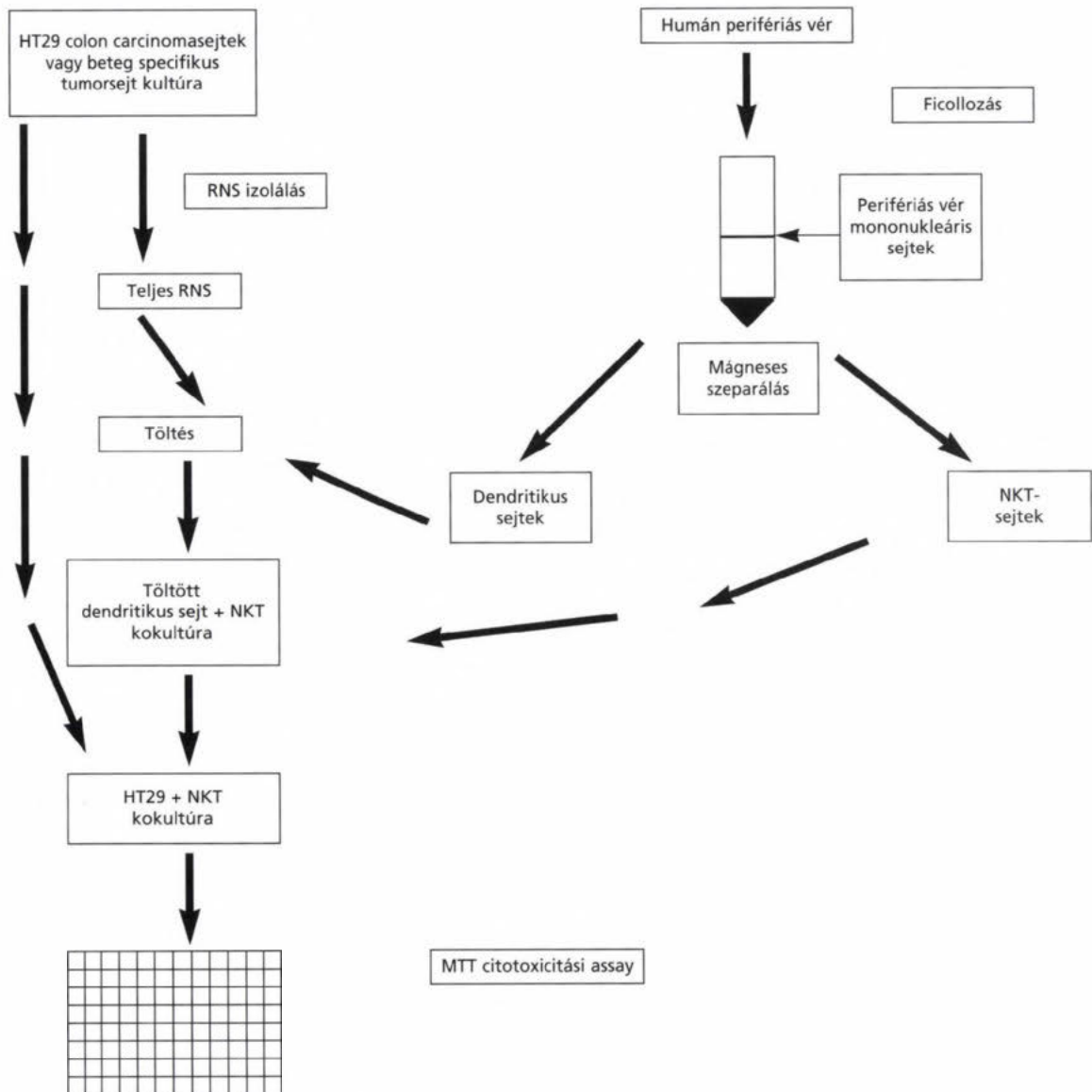
A molekuláris rekombináns technikák térhódításával változatos antigénbeviteli módszerek alakultak ki: tumor-RNS bevitele a natív formában való bejuttatás mellett lipotranszfectióval (liposzómákba zárva) (46), a DNS-é adenovírus (40), poxvírus és retrovirális vektorok (41) segítségével történhet. A dendritikus sejtek *in situ* is transzfectálhatók, tumorantigéneket kódoló DNS-t tartalmazó plazmid bőrbe vagy izomba injektá-

lásával (11). Az antitumor immunreakció hatékonyságát növeli a tumorantigén-citokin (pl. GM-CSF), tumorantigén-hordozó fehérje (pl. oxidált mannán) fúziós rendszerek használata is (2, 43).

Klinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy a dendritikus sejt alapú vakcinálás különböző tumortípusoknál, B-sejtes lymphománál, vesecarcinománál (7), prostatatumornál (44, 45) és malignus melanoma (28) esetén hatékonyak bizonyult, megnövelve a tumoros betegek túlélését.

Felmerülhet a kérdés, hogy a tumorból származó, immunológiailag „saját”-nak tekinthető antigénekkel töltött autológ dendritikus sejt vakcináció következtében létrejött immunreakció nem csúszhat-e ki az ellenőrzés alól, ezáltal nemcsak a tumorszövet, hanem egyéb egészséges szövetek elleni autoimmun folyamatokat indítva. Bár a legtöbb dendritikus sejt vakcinációval foglalkozó közlemény nem tesz erről említést, *Ludewig és mtsai* arra hívják fel a figyelmet, hogy a tumorelles dendritikus sejt vakcináció súlyos autoimmun reakciókat okozhat abban az esetben, ha a vakcinálás következtében kialakuló citototoxicus T sejt válasz olyan tumorantigénekre specifikus, amely antigének nemcsak a tumorsejteken expresszálódnak, hanem más nem neoplastikus szövetek sejtjein is (23).

Mivel a tumorimmunitás és autoimmunitás között kényes egyensúly áll fenn, az egyébként sikeres terápiás lehetőségként szóba jövő dendritikus sejt vakcináció kísérletes alkalmazásakor szükségessé válnak az autoimmunitás kialakulásának kérdését



1. ábra: 1. ábra Colonicarcinoma mikrometasztázisok immunterápiájának in vitro modellje
 MTT = metil-tetrazólium; NKT-sejt = természetes ölösejtszerű T-lymphocyt

célzó vizsgálatok. A napjainkban teret hódító, gén-expressziós mintázatok feltárására és összehasonlítására szolgáló cDNS array technikák hasznosak lehetnek az unikális, csak tumorsejtekre jellemző antigének megtalálásában és azonosításában.

Dendritikus sejtek a patogének elleni védekezésben: fertőző betegségek terápiája

A fertőző betegségek kezelésének megoldásában egyre nagyobb hangsúlyt kap a különböző DNS vakcinák kifejlesztése. Alternatív, fiziológiásabbnak mondható terápiás stratégia is létezik azonban, mely a dendritikus sejtek azon tulajdonságán alapszik, hogy a kórokozót a fertőzés helyén azonnal felveszik, feldolgozzák, és kórokozó-ellenes protektív immunválaszt indukálnak rövidebb időn belül, mint az a DNS vakcinák alkalmazásával lehetséges (26).

Az intracelluláris patogének – mint a *Leishmania* fajok és a *Mycobacterium tuberculosis* – által okozott fertőzések súlyos egészségügyi problémát jelentenek világszerte. E kórokozók ellen hatékony vakcinák ma még nem állnak rendelkezésünkre. A fenti patogénnel szemben elsősorban a celluláris immunválasz (Th1 válasz) alakul ki, ennek erősítését és nagyobb specificitását érhetjük el a dendritikus sejtek kórokozóból származó antigénnel való töltésén alapuló anti-infektív terápiák alkalmazásával (1, 6, 12).

Mivel a dendritikus sejtek sok vírus, pl. a CMV, HIV, HHV, influenzavírus patogénitálásában és/vagy az ellenük való immunválasz indukciójában szerepet játszanak, a dendritikus sejteket felhasználó immunterápia hatékony lehet a különböző vírusos fertőző betegségek kezelésében is. A csontvelő-átültetésen átesettek körében egyik legnagyobb mortalitási té-

nyezőként számon tartott CMV-fertőzés leküzdésére – az új antivirális szerek alkalmazása mellett – a donor eredetű, CMV-specifikus T-sejtek adoptív transzfere potenciálisan alkalmas módszernek bizonyult. A donor monocytáiból megfelelő citokinmilióben generált dendritikus sejtek töltése történhet élő virionnal vagy ismert immunodomináns víruspeptiddel, továbbá retrovirális vektorral bevihetők előtt vírus fehérjéit kódoló gének is (32).

A dendritikus sejtek potenciális targetek lehetnek az AIDS immunterápiájában is, ugyanis a bőrben és a genitális mucosában előforduló Langerhans-sejtek a HIV-fertőzés első célpontjai közé tartoznak, és szerepet játszanak mind a vírus terjesztésében, mind a virális antigének T-sejteknek való bemutatásában. A dendritikus sejtek replikációra nem képes HIV vektorral való transzdukció által képessé válnak a vírusellenes immunreakció kiváltására anélkül, hogy terjesztenék magát a vírust. A HIV-1 és más lentivírus alapú vektorok – szemben pl. a retrovirális vektorokkal – a legjobban alkalmazhatók a dendritikus sejtek stabil transzdukciójára azon tulajdonságuknak köszönhetően, hogy a velük való transzdukció a terápiás gének hosszan tartó expresszióját biztosítja osztódó és nem osztódó sejtekben egyaránt (18, 21).

Dendritikus sejtek az autoimmun betegségekben és a transzplantációban

A dendritikus sejtek mint hatékony antigénbemutató sejtek részt vesznek a primer immunválasz indukciójában, a különböző típusaik Th1, ill. Th2 irányban befolyásolják az immunfolyamatokat. Léteznek negatív immunregulátor tulajdonságú dendritikus sejtek is.

A dendritikus sejtek immunregulátor molekulákat kódoló gének bevitelével útján történő genetikai módosításával mesterséges immunregulációs folyamatokat indukálhatunk, megváltoztathatjuk a kialakuló immunválasz minőségét a terápiás célnak megfelelően. Ez az eljárás új immunterápiás stratégia az autoimmun betegségek, valamint a transzplantáció sikerességét gyakran veszélyeztető allograftkilökődés kezelésében.

Az antigénnel töltött dendritikus sejterápia az autoimmun betegségek megelőzésében is sikeresnek mutatkozik. Humán γ -globulin antigénnel töltött dendritikus sejtek alkalmazása autoimmun diabetes elleni védekezést biztosít a NOD (NonObese Diabetic) egerekben, pancreaticus szigetek megváltozott citokinszekréciós mintázatának köszönhetően (30). A TNF (tumornekrózis faktor-alfa) jelenlétében éretté váló, autoantigénből származó peptiddel töltött dendritikus sejtek által peptidspecifikus, IL-10-termelő T-sejtes válasz indukálható. Ezzel a módszerrel megelőzhetőnek bizonyult a kísérletes autoimmun encephalomyelitis (EAE) (25).

Az allogén csontvelő-transzplantáció legfontosabb szövődménye a graft versus host reakció (GVHD), mely a recipiens antigénprezentáló sejtjei által stimulált, donorból származó T-lymphocyták okozta szöveti károsodást jelenti. A GVHD kivédésére szolgáló terápia a recipiens antigénprezentáló sejtjeinek, így

dendritikus sejtjeinek inaktivációja, számuk csökkentése antigénmediált deplécióval (38). A szervátültetést követő allogén immunreakciók megelőzését érték el CD95L-transzdukált killer hibridek alkalmazásával, melyeket a donor és a recipiens szervezet dendritikus sejtjeinek fúziójával hoztak létre (24).

A jövő terápiás lehetőségei

A dendritikus sejt alapú terápiás stratégiák számos nehezen kezelhető betegség – tumorok, autoimmun, fertőző és poszttranszplantációs betegségek – gyógyításában szerephez juthatnak, fő terápiás lehetőségként vagy a hagyományos kuratív eljárások kiegészítőként. A tumorantigének, kórokozók elleni immunválasz kiváltása, erősítése, az autoreaktivitás csökkentése, valamint a transzplantáció utáni nemkívánatos alloreaktív immunfolyamatok mérséklése érhető el a dendritikus sejtek genetikai, ill. funkcionális módosításával. Klinikai vizsgálatok szerint a DC alapú vakcinálás különböző tumortípusoknál, B-sejtes lymphománál, vesecarcinománál (7), prostatatumornál (44, 45) és malignus melanoma (28) esetében hatékony tumorelles immunválaszt indukált, megnövelve ezzel a tumoros betegek túlélését. Az egyre fejlettebbé váló molekuláris biológiai technikák lehetővé teszik, hogy minél több adatot nyerjünk a különböző betegségek molekuláris hátteréről, és ezáltal újabb terápiás célpontokat (unikális tumorantigéneket, immunregulátor molekulákat stb.) találjunk.

IRODALOM: 1. Ahuja, S. S., Reddick, R. L., Sato, N. és mtsai: Dendritic cell (DC)-based anti-infective strategies: DCs engineered to secrete IL-12 are potent vaccine in a murine model of an intracellular infection. *J. Immunol.*, 1999, 163, 3890-3897. – 2. Apostolopoulos, V., Pietersz, G. A., Lovel, B. E. és mtsai: Oxidative/reductive conjugation of mannan to antigen selects for T1 or T2 immune responses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1995, 92, 10128-10132. – 3. Bancheureau, J., Briere, F., Caux, C. és mtsai: Immunobiology of dendritic cells. *Annu. Rev. Immunol.*, 2000, 18, 767-811. – 4. Bennett, S. R., Carbone, F. R., Karamalis, F. és mtsai: Help for cytotoxic-T-cell responses in mediated by CD40 signalling. *Nature*, 1998, 393, 478-480. – 5. Boczkowski, D., Nair, S. K., Snyder, D. és mtsai: Dendritic cells pulsed with RNA are potent antigen-presenting cells in vitro and in vivo. *J. Exp. Med.*, 1996, 184, 465-472. – 6. Borges, M. M., Campos-Neto, A., Sleath, P. és mtsai: Potent stimulation of the innate immune system by a Leishmania brasiliensis recombinant protein. *Inf. Imm.*, 2001, 69, 5270-5277. – 7. Brossart, P.: Immunotherapy of malignant diseases with peptide pulsed dendritic cells. *Eur. J. Cancer*, 2001, 37, 31. – 8. Caux, C., Vanbervliet, B., Nagafume, J. és mtsai: B70/B7-2 is identical to CD86 and is the major functional ligand for CD28 expressed on human dendritic cells. *J. Exp. Med.*, 1994, 180, 1841-1847. – 9. Cella, M., Engering, A., Pinet, V. és mtsai: Inflammatory stimuli induce accumulation of MHC class II complexes on dendritic cells. (see comments). *Nature*, 1997, 388, 782-787. – 10. Celluzzi, C. M., Louis, D., Falo, J.: Physical interaction between dendritic cells and tumor cells results in an immunogen that induced protective and therapeutic tumor rejection. *J. Immunol.*, 1998, 160, 3081-3085. – 11. Condon, C., Watkins, S. C., Celluzzi, C. M. és mtsai: DNA-based immunization by in vivo transfection of dendritic cells. *Nat. Med.*, 1996, 2, 1122-1128. – 12. Demangel, C., Palendira, U., Feng, C.G. és mtsai: Stimulation of dendritic cells via CD40 enhances immune responses to Mycobacterium tuberculosis infection. *Inf. Imm.*, 2001, 69,

2456-2461. – 13. *Dieu, M. C., Vanbervliet, B., Vicari, A. és mtsai:* Selective recruitment of immature and mature dendritic cells by distinct chemokines expressed in different anatomic sites. *J. Exp. Med.*, 1998, 188, 373-386. – 14. *Dzionek, A., Fuchs, A., Schmidt, P. és mtsai:* BDCA-2, BDCA-3, and BDCA-4 three markers for distinct subsets of dendritic cells of human peripheral blood. *J. Immunol.*, 2000, 165, 6037-6046. – 15. *Furukawa, T., Watanabe, S., Kodama, T. és mtsai:* T-zone histiocytes in adenocarcinoma of the lung in relation to postoperative prognosis. *Cancer*, 1985, 56, 2651-2656. – 16. *Gergely J., Erdei A. (szerk.):* Immunbiológia. Medicina Könyvkiadó Rt. Budapest, 1998. – 17. *Gong, J., Chen, D., Kashiwaba, M. és mtsai:* Induction of antitumor activity by immunization with fusion of dendritic and carcinoma cells. *Nat. Med.*, 1997, 3, 588-561. – 18. *Gruber, A., Kan-Mitchell, J., Kuhen, K. L. és mtsai:* Dendritic cells transduced by multiply deleted HIV-1 vectors exhibit normal phenotypes and functions and elicit an HIV-specific cytotoxic T-lymphocyte response in vitro. *Blood*, 2000, 96, 1327-1333. – 19. *Ito, T., Inaba, M., Inaba, K.:* A CD1a+/CD11c+ subset of human blood dendritic cells is a direct precursor of Langerhans cells. *J. Immunol.*, 1999, 163, 1409-1419. – 20. *Johansson, B., Ingvarsson, S., Björck, P. és mtsai:* Human interdigitating dendritic cells induce isotype switching and IL-13-dependent IgM production in CD40-activated naive B cells. *J. Immunol.*, 2000, 164, 1847-1854. – 21. *Johnson, R. P.:* Live attenuated AIDS vaccines: hazard and hopes. *Nat. Med.* 1999, 5, 154-155. – 22. *Kadowaki, N., Antonenko, S., Ho, S. és mtsai:* Human dendritic cell subsets DC1 and DC2 induce NKT cell differentiation into IFN-producing NKT1 versus IL-4 producing NKT2 cells. (nem publikált) – 23. *Ludewig, B., Ochsenbein, A. F., Odermatt, B. és mtsai:* Immunotherapy with dendritic cells directed against tumor antigens shared with normal host cells result in severe autoimmune disease. *J. Exp. Med.*, 2000, 191, 795-804. – 24. *Matsue, H., Matsue, K., Kusuhabara, M. és mtsai:* Immunosuppressive properties of CD95L-transduced „killer” hybrids created by fusing donor- and recipient-derived dendritic cells. *Blood*, 2001, 98, 3465-3472. – 25. *Menges, M., Rössner, S., Voigtländer C. és mtsai:* Repetitive injections of dendritic cells matured with tumor necrosis factor induce antigen-specific protection of mice from autoimmunity. *J. Exp. Med.*, 2002, 195, 15-22. – 26. *Molling, K.:* Naked DNA for vaccine or therapy. *J. Mol. Med.*, 1997, 75, 242-246. – 27. *Morita, Y., Yang, J., Gupta, R. és mtsai:* Dendritic cells genetically engineered to express IL-4 inhibit murine collagen-induced arthritis. *J. Clin. Invest.*, 2001, 107, 1275-1284. – 28. *Nestle, F. O., Alijagic, S., Gilliet, M. és mtsai:* Vaccination of melanoma patients with peptide- or tumor-lysate-pulsed dendritic cells. *Nat. Med.*, 1998, 4, 328-332. – 29. *Paluck, K., Banchereau, J.:* Linking innate and adaptive immunity. *Nat. Med.*, 1999, 5, 868-870. – 30. *Papaccio, G., Nicoletti, F. A. és mtsai:* Prevention of spontaneous autoim-

mune diabetes in NOD mice by transferring in vitro antigen-pulsed syngenic dendritic cells. *Endocrinology*, 2000, 141, 1500-1505. – 31. *Pardoll, D. M.:* Paracrine cytokine adjuvants in cancer immunotherapy. *Annu. Rev. Immunol.*, 1995, 13, 339-415. – 32. *Peggs, K., Verfuerrth, S., Mackinnon, S.:* Induction of cytomegalovirus (CMV)-specific T-cell responses using dendritic cells pulsed with CMV antigen: a novel culture system free of live CMV virions. *Blood*, 2001, 97, 994-1000. – 33. *Reid, C. D.:* The dendritic cell lineage in haemopoiesis. *Br. J. Haematol.*, 1997, 96, 217-223. – 34. *Ridge, J. P., Di Rosa, F., Matzinger, P.:* A conditioned dendritic cell can be a temporal bridge between a CD4+ Thelper and a T-killer cell. *Nature*, 1998, 393, 474-478. – 35. *Robinson, S. P., Patterson, S., English, N. és mtsai:* Human peripheral blood contains two distinct lineages of dendritic cells. *Eur. J. Immunol.*, 1999, 29, 2769-2778. – 36. *Sathaporn, S., Eremin, O.:* Dendritic cells(I):biological functions. *J. R. Coll. Surg. Edinb.*, 2001, 46, 9-20. – 37. *Schuler, G., Steinman, R. M.:* Murine epidermal Langerhans cells mature into potent immunostimulatory dendritic cells in vitro. *J. Exp. Med.*, 1985, 161, 526-46. – 38. *Shlomchik, W. D., Couzens, M. S., Tang, C. és mtsai:* Prevention of graft versus host disease by inactivation of host-antigen-presenting cells. *Science*, 1999, 285, 412-5. – 39. *Shortman, K., Caux, C.:* Dendritic cell development: multiple pathways to nature's adjuvants. *Stem Cell*, 1997, 15, 409-419. – 40. *Song, W., Kong, H. L., Carpenter, H. és mtsai:* Dendritic cells genetically modified with an adenovirus vector encoding the cDNA for a model antigen induce protective and therapeutic antitumor immunity. *J. Exp. Med.*, 1997, 186, 1247-1256. – 41. *Specht, J. M., Wang, G., Do, M. T. és mtsai:* Dendritic cells retrovirally transduced with a model antigen gene are therapeutically effective against established pulmonary metastasis. *J. Exp. Med.*, 1997, 182, 1213-1221. – 42. *Suzuki, A., Masuda, A., Nagat, H. és mtsai:* Mature dendritic cells make clusters with T cells in the invasive margin of colorectal carcinoma. *J. Pathol.*, 2002, 196, 37-43. – 43. *Tao, M. H., Levy, R.:* Idiotype/granulocyte macrophage colony-stimulating factor fusion protein as a vaccine for B-cell lymphoma. *Nature*, 1993, 362, 755-758. – 44. *Timmermann, J. M., Levy, R.:* Dendritic cell vaccines for cancer immunotherapy. *Annu. Rev. Med.*, 1999, 50, 507-529. – 45. *Valone, F., Small, E., Peshwa, M. V. és mtsai:* Phase-I trial of dendritic cell-based immunotherapy with APC8015 for hormone-refractory prostate cancer (HRPC). *Proc. Am. Soc. Cancer Res.*, 1998, 39, 173. – 46. *Ziske, C., Marten, A., Schöttker, B. és mtsai:* Resistance of pancreatic carcinoma cells is reversed by coculturing NK-like T cells with dendritic cells pulsed with tumor-derived RNA and CA19-9. *Mol. Ther.*, 2001, 3, 54-60.

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

Kórházak, egészségügyi intézmények, tudományos társaságok
szakmai programjait, valamint
egészségüggyel, orvostudománnyal kapcsolatos pályázatok,
ösztöndíjak felhívásait

15 sor terjedelmig
tértítésmentesen közöljük
az Orvosi Hetilap előfizetői részére.

A pályázati hirdetések ugyancsak térítésmentesek, 10 sor terjedelmig.



Tradicció és high-tech Japánból

Duomox®

amoxicillin

A maximális felszívódás

**Közel 90%-os felszívódásának
köszönhetően elenyésző
a gasztrointesztinális mellékhatás**

Kiszerezés

Térítési díj

Duomox 125 mg	301 Ft
Duomox 250 mg	319 Ft
Duomox 375 mg	371 Ft
Duomox 500 mg	354 Ft
Duomox 750 mg	505 Ft
Duomox 1000 mg	595 Ft

Alkalmazás

- naponta 2x
- egészben lenyelhető
- kellemes ízű szuszpenzió készíthető belőle

RÉSZLETES INFORMÁCIÓT AZ ALKALMAZÁSI ELŐIRAT TARTALMAZI!

Irodalom:

1. Lew D. Bacillus anthracis (anthrax) In Mandell GL, Bennett JE Dolin R, eds principles of Infectious disease, New York, NY: Churchill Livingstone Inc, (1995) 1885-5
2. Franz DR és mtsai. Clinical recognition and management of patients to biological warfare agents. JAMA (1997) 278:399-411

Yamanouchi Europe B.V.
Pharma-Regist Kft.
H-1118 Budapest,
Kelenbgyi út 43.
Telefon: (36-1) 361-4673
Fax: (36-1) 361-4676



Felső légúti infekciók (tonsillopharyngitis acuta, rhinosinusitis acuta, otitis media acuta) kezelése

Ludwig Endre dr.

Szent László Kórház, VII. Belgyógyászati Osztály, Budapest (osztályvezető: Ludwig Endre dr.)

Tonsillopharyngitis acuta

A tonsillopharyngitis acuta a leggyakoribb légúti infekciók közé tartozik, többnyire virális eredetű megbetegedés, és bár ez nyilvánvalóan ismert, kezelésében mégis rengeteg a fölöslegesen indikált antibiotikum.

Etiológia

A kórokozók aránya és spektruma az életkorral változik, de meghatározó a vírusok kóroki szerepe (parainfluenza-, rhinovírusok, adeno- és enterovírusok), melyek az infekciók mintegy 70%-ában játszanak szerepet. A fiatal felnőttkor jellegzetes kórokozója az Epstein-Barr-vírus (5–10%), amely a mononucleosis szindróma sokszor egyetlen légúti tüneteként exsudatív tonsillopharyngitist okozhat. *Mycoplasma pneumoniae*-, illetve *Chlamydia pneumoniae*-infekciók is kezdődhetnek pharyngitissel. A legfontosabb bakteriális kórokozó, a *Streptococcus pyogenes* 3 éves kor alatt szinte sohasem fordul elő, gyakorisága 4–18 év között a legnagyobb, kb 40%, 19–25 év között 15–25%, 25 év felett 8–10%. A vakcináció bevezetése óta itthon diphtheriával nem találkozunk. A torokvadászból viszont gyakran kinövő *Haemophilus*- és egyéb *Streptococcus*-törzsek (pl. *viridans streptococcusok*, *Streptococcus pneumoniae*) kolonizáló baktériumok, a betegség kiváltásában kóroki szerepük nincs.

Terápia

Kevés kivétellel spontán gyógyuló kórkép. Vírusinfekciókban csak tüneti terápia szükséges. Tíz pharyngitises felnőtt közül csak 1–2-nek van szüksége antibiotikumra!!!

Az antibiotikum-kezelés indikációja. A mindennapi gyakorlatban az egyetlen kórokozó, ami ellen antibiotikumot adunk, a *Streptococcus pyogenes*. Az egyébként spontán is gyógyuló infekció kezelésének célja: a tünetek gyorsabb enyhítése, a ritka korai gennyesszövődmények kialakulásának megakadályozása és a reumás láz megelőzése. A klinikai diagnózist célszerű bakteriológiai tenyésztéssel (érzékenység 95%) vagy antigén-kimutatáson alapuló gyorstesztel (érzékenység 95%) alátámasztani.

Kezelési stratégia. 1. Ha a beteg panaszai kifejezettek és a klinikai kép egyértelműen streptococcus infekció mellett szól, az antibiotikum-kezelést célszerű megkezdni. 2. Bizonytalan oki diagnózis esetén célszerű megvárni a tenyésztés eredményét. Az esetleg szükséges antibiotikum-kezeléssel nem késünk el, a reumás láz kialakulásával szemben a betegség kezdete után egy héttel elkezdett antibiotikum-kezelés is védelmet nyújt.

1. táblázat: Az antibiotikum-kezelés szükségességének eldöntéséhez segítséget nyújthat

Pozitív klinikai tünetek száma	Streptococcus-infekció valószínűsége %-ban	Teendők
0	2,5	Tüneti szerek alkalmazása
1	6,5	Tenyésztés, (antigén teszt), pozitívokat kezelni kell
2	15	Tenyésztés, (antigén teszt), pozitívokat kezelni kell
3	32	Antibiotikum-kezelés
4	56	Antibiotikum-kezelés

Klinikai tünetek: exsudatum a tonsillán; érzékeny nyaki nyirokcsomók; köhögés hiánya; láz
 Gorbach és mtsai: Guidelines for infectious diseases in primary care, W és W 1999

Antibiotikum-választás. Elsőnek választandó antibiotikum: penicillin G, penicillin V vagy penamecillin 10 napig. (A *Streptococcus pyogenes* változatlanul 100%-ban érzékeny penicillinre.) A penicillinkezelés várható sikeraránya: 90%. Alternatív antibiotikumok akkor indokoltak, ha a beteg penicillinallergiás, a penicillinkezelés sikertelen vagy várhatóan rossz a compliance a 10 napos kezeléshez.

A penicillinkezelés sikertelenségének lehetséges okai a következők lehetnek: a beteg nem szedi rendszeresen a gyógyszert, a garatot kolonizáló baktériumok (haemophilusok, anaerobok) által termelt béta-laktamáz enzim elbontja a penicillint.

Alternatív antibiotikumok (allergia, illetve a sikertelenség okainak függvényében) a makrolidek (azithromycin 5 napig), az amoxicillin/klavulánsav, a clindamycin és az orális kefalosporinok (5–7 napig). Szulfametoxazol/trimetoprim és tetracyclinek kontraindikáltak.

Rhinosinusitis acuta

Gyakori megbetegedés, a náthás esetek mintegy 10%-ában alakul ki. Tekintettel arra, hogy az orrmelléküregek gyulladása a gyakorlatban majdnem mindig rhinosinusitis formájában zajlik, a kórképet újabban rhinosinusitiseknek nevezik.

Etiológia

Az esetek döntő többségében virális eredetű (rhino-, adeno-, RS-, Coxsackie-, influenzavírusok), melyhez a betegség során (7–10. napjától tüneteket okozó) bakteriális felülfertőződés társulhat.

Az akut bakteriális infekciót okozó patogének várható megoszlása a következő: *Streptococcus pneumoniae*: 20–40%; *Haemophilus influenzae*: 6–50%; *Moraxella catarrhalis*: 2–15%; *Streptococcus pyogenes*: 1–8%; *Staphylococcus aureus*: 1–8%; anaerobok, Gram-negatív pálcák: 0–25%.

Terápia

A konzervatív terápia célja: a szájadékok szabaddá tétele; a patogének eradikálása és a mucociliaris rendszer működésének helyreállítása.

1. Antibiotikum-kezelés

A kezelés célja: a betegség időtartamának megrövidítése; a krónikus sinusitis megelőzése; az akut szövdmények megelőzése, valamint a patogén eradikálása.

Az antibiotikum-választásnál figyelembe kell venni, hogy Magyarországon: 1. A *Streptococcus pneumoniae* törzsek mintegy 10–30%-a kisfokú penicillinrezisztenciát mutat, ami azt jelenti, hogy ezek a baktériumok a béta-laktámok közül (a járóbeteg-ellátás keretében elérhető antibiotikumok közül) csak amoxicillinre, cefprozilra, cefuroximra érzékenyek. 2. A *Streptococcus pneumoniae* törzsek mintegy 3–5%-a magasfokú penicillinrezisztenciát mutat, ami azt jelenti, hogy ezek a baktériumok a béta-laktámok közül (a járóbeteg-ellátás keretében elérhető antibiotikumok közül) csak ceftriaxonra vagy respirációs fluorokinolonra érzékenyek. 3. A *Streptococcus pneumoniae* törzsek mintegy 30%-a az összes makrolidszármazékkal szemben rezisztens.

Elsőnek választandó antibiotikum: amoxicillin (gyermeknek 80–100 mg/10kg, felnőtteknek 2–3 g/nap). Az amoxicillin-kezelés az esetek 80%-ában sikeres. A sikertelenség okai a következők lehetnek: penicillinrezisztens *Streptococcus pneumoniae* (előfordulása valószínűbb, ha a beteg a közelmúltban kapott már antibiotikumot sinusitis miatt, illetve ha szoros közösségbe járó gyermegről van szó) vagy béta-laktamáz termelő a kórokozó (*H. influenzae* vagy *M. catarrhalis*).

Alternatív antibiotikumok (penicillinallergia, illetve a sikertelenség okainak függvényében): a makrolidok, orális kefalosporinok, az amoxicillin/klavulánsav és a respirációs fluorokinolonok.

A primer terápia sikertelensége esetén javasolt antibiotikum (ha nem áll rendelkezésre mikrobiológiai diagnózis) az amoxicillin/klavulánsav vagy a respirációs fluorokinolon.

2. Dekongesztánsok

Hatásukra javul az orrlégzés és az orrvádék eltávolítása könnyebbé válik, kétséges azonban, hogy a melléküregek szájadékaik mennyire nyílnak meg. A mindig fennálló rhinitis miatt azonban alkalmazásuk feltétlenül indokolt. Alkalmazásuk időtartama maximum 7 nap.

3. Mucolyticumok

Sinusitisben hatásukkal kapcsolatban kontrollált vizsgálatok nincsenek, feltehetően hatásukra hígabbá válik a váladék, csökken a stasis és javul a váladék ürülése.

4. Antihisztaminok

Csak allergiás nátha talaján kialakult sinusitis kezelésében indokoltak a második generációs, anticholinerg hatással nem rendelkező készítmények.

5. Szteroidok

Akut gennyos rhinosinusitisekben nem ajánlottak.

6. Fizikális terápia

Minden olyan módszer, amely elősegíti a nyálkahártya nedvesítését előnyös lehet.

Amennyiben heveny rhinosinusitisben a konzervatív kezelés nem ad kielégítő eredményt, fül-orr-gégész szakorvosi ellátásban eszközös beavatkozásra van szükség!

Otitis media acuta

Elsősorban gyermekkori, sokszor rekuráló jellegű megbetegedés, magas spontán gyógyulási aránnyal. Az antibiotikum-kezelés szükségességét illetően ma is megoszlanak a vélemények, a vita az antibiotikum-alkalmazás javára látszik eldőlni.

Etiológia

Az esetek mintegy 30%-ában vírusok (RSV, rhinovírus, parainfluenzavírus) okozzák a kórképet. A leggyakoribb bakteriális kórokozó a *Streptococcus pneumoniae* (25–50%), majd a *Haemophilus influenzae* (15–30%) és a *Moraxella catarrhalis* (3–20%) következik. Bullosus myringitist a *Mycoplasma pneumoniae* okoz.

Terápia

A rhinosinusitishoz képest leírt, bakteriális rezisztenciára vonatkozó megjegyzés az otitisre is vonatkozik.

Első választandó antibiotikum az amoxicillin (60–90 mg/kg/nap gyermekekben, 2–3 g/nap felnőttekben).

A kezelés várható sikeraránya 80%. A sikertelenség lehetséges okai: a *Streptococcus pneumoniae* magasfokú penicillinrezisztenciával rendelkezik vagy a kórokozó béta-laktamáz termelő (*H. influenzae*, *M. catarrhalis*). A kezelés időtartama: 5–10 nap.

Alternatív antibiotikumok (penicillinallergia, illetve a sikertelenség okainak függvényében): az amoxicillin/klavulánsav; a makrolid származékok és a kisfokban penicillinrezisztens *S. pneumoniae* ellen is ható orális kefalosporin-származékok (cefprozil, cefuroxim).

Nem gyógyuló és krónikussá váló, illetve visszatérő esetben a kezelést célszerű mikrobiológiai diagnózisra építeni.

(Ludwig Endre dr., Budapest, Gyáli út 5–7. 1097
e-mail: ludwig@axelero.hu)

Az akut pancreatitis kezelése

Pap Ákos dr.

MÁV Kórház, III. Belgyógyászati Osztály, Budapest (osztályvezető: Pap Ákos dr.)

Az akut pancreatitis klinikai tünetcsoport, amelyre a hasi fájdalom és a pancreas eredetű enzimek szintjének emelkedése jellemző a vérben és a vizeletben. A tüneteket a hasnyálmirigy gyulladással megbetegedése, valamint a környező és távoli szervek különböző fokú károsodása okozza. Az akut pancreatitis két csoportra osztható: 1. enyhe, interstitialis akut pancreatitis; 2. súlyos, necrohaemorrhagiás akut pancreatitis. Enyhe pancreatitisben a szerv struktúrája megtartott, csak az oedema szabdalja szét a lobulusokat és az interstitiumot. A súlyos, necrohaemorrhagiás pancreatitisre a kifejezett peri- és intrapancreaticus zsírnecrosis, parenchyma necrosis és vérzések jellemzőek.

Patogenezis

Az enzimek aktiválódása. Az akut pancreatitist a szerv önméztődése okozza, amit nagy valószínűséggel az enzimek idő előtti aktiválódása eredményez a ductulusokban, az interstitiumban vagy az acinussejtben. Fiziológiás körülmények között a proteázok és a foszfolipázok a duodenumban aktiválódnak az enterokináz segítségével. Az aktivált enzimek bejuthatnak ugyan a pancreasvezetékbe, de ép ductularis hám esetén a parenchymát nem veszélyeztetik. Epesavak, alkohol, szalicilsav azonban a ductularis hámot károsíthatja és így az aktív enzimek diffúziója a parenchymába lehetővé válik.

Az intraductalis nyomásemelkedés is a ductularis barrier károsodásához vezethet obstrukcióban. A proteázok idő előtti aktiválódását az acinussejtben a tripszinogén autoaktivációja és a lysosomalis enzimek segíthetik elő. Az alkohol a zymogen membrán károsítására képes, emellett a pancreas tripszin-inhibitor-termelését is csökkenti, így az acinussejt védtelenné válik a fokozott tripszinaktiválódással szemben. A védő és az agresszív tényezők viszonylagos egyensúlyát a lokalizált és limitált autoaktivációhoz csatlakozó szabadgyök-reakciók, az endothelkárosodás, az endotoxin- és a bakteriális transzlokáció, a granulocyták és a makrofágok aktiválódása és végül a mikrocirkuláció károsodása egyre súlyosabb, önmagát gerjesztő folyamatba transzformálja, amely az enyhe, lokalizált interstitialis pancreatitist súlyos, necrohaemorrhagiás formába konvertálhatja.

A felülfertőzött pancreasnecrosisban szenvedő betegek esetében igen kedvezőtlen a betegség prognózisa a többszervi: renalis, pulmonalis és cardiovascularis szövődmények miatt.

Etiológia

Epekő. Az epekőesség az akut pancreatitis leggyakoribb kóroka. Az epekő jelenléte az epehólyagban 14–35-szörösre növeli a pancreatitis rizikóját. A migráló kő vagy csa-

padék időlegesen vagy tartósan elzárja a papillát és az étkezés által kiváltott hiperszekréció, alkoholfogyasztással, hyperlipidaemiával és más súlyosbító tényezőkkel együtt kiváltja a pancreatitist. Cholecystectomiával vagy papillotomiával a betegek legalább $2/3$ -ában sikerül a további recidívákat megelőzni. Ezzel az „agresszív” megközelítéssel remélhető, hogy az epekőes eredetű akut vagy krónikus obstructív pancreatitisek gyakorisága csökkeni fog.

Papillabetegségek. A papilla daganatai, adenomyosisa, a juxtapapillaris diverticulum a kifolyás akadályozottsága miatt pancreatitist okozhat. Leggyakoribb azonban a hypertoniás Oddi-sphincter-dyskinesis: transitoricus biliaris és/vagy pancreaticus nyomásemelkedés valamint a fájdalom fokozó funkcionális spasmus együttese. A tünetekért kezdetben az Oddi-sphincter funkcionális spasmusa a felelős, de a kórkép előrehaladásával a stenosis tünetei is jelentkezhetnek. Pancreas divisum, a dorsalis és ventrális pancreasvezeték összeköttetésének veleszületett hiánya recidíváló pancreatitist okoz.

Alkohol. Több tényező együtthatása szükséges az alkoholos pancreatitis kifejlődéséhez. Az alkohol, különösen a nálunk szokásos éhgyomri tömény italok formájában, az Oddi-sphincter görcsét váltja ki. Az ezt követő zsírdús étkezés, capsaicin-tartalmú paprikás ételekkel a papilla spasmusa mellett hiperstimulációt is eredményez, ezt az alkohol tovább fokozza az acinussejtek szenzibilizálásával, korai zymogen aktiválást és autodigestiót okozva az acinussejtben. Az alkohol a stimulusok iránti acinaris érzékenységet növelve fokozza a proteázok arányát, növeli a lysosomalis enzimek mennyiségét is, míg a szekretoros tripszin-inhibitor szintézisét csökkenti, mindez a proteázok intracelluláris aktiválódásához vezethet. Az alkohol intrapancreaticus metabolizálódása vitatott, de az acetaldehid a májból eljuthat a pancreasba és szabadgyök-reakciók útján a lipidanyagcsere károsíthatja. A sok tényező együttes hatása és más etiológiai faktorok társulása eredményezi azt, hogy az alkoholisták viszonylag kis részében pancreatitis alakul ki.

Gyógyszerek. A készítmények egy része gyakrabban, más része ritkábban okoz pancreatitist, harmadik csoportjában esetismertetések felvetik az oki összefüggés lehetőségét (1. táblázat).

Infekciók. A vírusinfekciók közül leggyakrabban a mumps, Coxsackie B, echo-, cytomegalovírus és hepatitis B vírus-fertőzés okoz pancreatitis, más vírusfertőzések (enterovírusok, influenza) kapcsán is létrejöhet azonban a korábbi betegség kiújulása. A baktériumok közül a salmonellák, shigellák, campylobacterek, Coli, Legionella, Leptospira, Brucella törzsek toxinja, illetve a baktérium transzlokációja következhet be a vastagbélből a nyirokutatba pancreatitisben.

Metabolikus pancreatitis. A hyperlipidaemia lehet oka és következménye is a pancreatitisnek. A fehérje-anyagcsere zavara, malnutríció, fehérjehiányos étrend szénhidrát-túl-súllyal, illetve cianidmérgezéssel a trópusi pancreatitis patogenezisében játszik szerepet.

Hypercalcaemia, ischaemia, trauma, iatrogen pancreatitis, ERCP, endoscopy papillotomy, ulcus duodeni ritkábban, inkább más tényezőkkel együtt vezethetnek pancreatitishez.

Daganatok. A lassan kifejlődő papilla környéki daganatok gyakran pancreatitis képében jelentkeznek.

1. táblázat: Pancreatitist okozó gyógyszerek

Azathioprin (Imuran)
Hydrochlorothiazid (Hypothiazid)
Ósztrogének
Furosemid
Tetracyclinek
Valószínűleg:
L-asparagináz
Hypercalcaemia
Chlortalidon (Hygroton)
Corticosteroidok
Etacrynsav (Uregyt)
Phenformin (Adebit)
Procainamid
Lehetséges:
Szalicilátok
Colestyramin
Amphetamin (Akedron)
Cyproheptadin (Peritol)
Diazoxid (Hyperstat)
Histamin
Indometacinum
Izonid (INH)
6-Mercaptopurin (Leupurin)
Morfin
Rifampicin
Cimetidin (Histodil)

Terápia

Enyhe akut pancreatitis

A *pancreas* nyugalomba helyezése. A betegség patomechanizmusából következik, hogy az önmérsztődés megállítása, a *pancreas* acinussejtjeinek nyugalomba helyezése, az enzimszintézis, a transzport és a szekréció lelassítása az elérendő cél enyhe és súlyos pancreatitisben egyaránt. A *pancreas* nyugalomba helyezésének legegyszerűbb módja az *éhezés*. Enyhe pancreatitisben az éhezésre csak néhány napig van szükség, így mesterséges táplálásra, illetve a kalória- és a fehérjeszükséglet teljes pótlására nem okvetlenül kell gondolni. A megfelelő folyadékpótlás azonban elengedhetetlen, mert a hányás és az intravasculáris folyadékvesztés miatt hypovolaemia áll fenn. A hypovolaemia splachnicus vasoconstrictióhoz vezet, ami rontja a *pancreas* keringését és az ischaemia az enyhe pancreatitis conversióját eredményezheti necrotizáló pancreatitissé. A folyadékgyensúly kontrollját a vizeletmennyiség és a vesefunkció rendszeres ellenőrzése biztosíthatja. A *pancreas* nyugalomba helyezését segíti elő a gyomornedv megkötése helyi érzéstelenítőket tartalmazó *antacidákkal*, melyek a szekretin és gasztrin felszabadulását jobban gátolják, mint a nasogastricus szonda és H₂-blokkoló kezelés, ráadásul a beteg éhségérzését csökkentik, és a gyomormucosa védelmét is szolgálják. A *pancreas* stimuláló Ca- és Mg-sókat azonban kerülni kell, Al(OH)₃ és bizmutkészítmények viszont jól alkalmazhatók. A H₂-blokkolók közül azok, amelyek a szabad gyökök eliminációját gátolják kifejezetten károsak. A nasogastricus szonda csak a gyomorürülés zavarainál (mechanikus vagy paralitikus

ileus) igazán jó hatású. Enyhe pancreatitisben *antibiotikum* adására általában nincs szükség, mert a *pancreas* nedv antibakteriális hatása kiváló. Biliaris pancreatitishez társuló suppuráló cholangitisben a leghatékonyabb az endoscopos papillotomia után nasobiliaris szondán át alkalmazott antibiotikus lavage. A *fájdalom csillapítására* az egyszerű lázfájdalomcsillapítók, vagy nem-szteroid gyulladásgátlók és spasmolyticumok kombinációja elegendő, főleg intravénás adagolás esetén, de gyakran pethidin (Dolargan) alkalmazására is szükség lehet a nagy fájdalom miatt. Morfin és kodeintartalmú kombinált készítmények adásakor azonban még spasmolyticumokkal együtt is a pancreatitis súlyosbodására kell számítani a papilla görcse és az intraductularis nyomás emelkedése miatt.

Diéta. Enyhe oedemás pancreatitisben a fájdalom mérséklődése után mintegy 4–7 nap múlva megkísérelhető a diéta felépítése. Kevés folyadék és kötött szénhidrát adása után, ha a pancreatitis nem újul ki, vízben főtt, rántás, olaj nélküli főzeléket, főtt sovány húsokat, tojást, joghurtot, kefirt adhatunk. A sok kis étkezés között a pancreasszekréciót megfelelő antacidákkal, H₂-blokkolóval, antikolinergikummal csökkenthetjük és a *pancreas* nedv kifolyását spasmolyticumokkal, nitrítékkal, theophyllinnel javíthatjuk. A kalóriabevitel további fokozása, zsírok beépítése heteket, hónapokat vehet igénybe.

Súlyos akut pancreatitis

Súlyos, necrotizáló pancreatitisben a *pancreas* teljes nyugalomát több héten át kell biztosítani, úgy, hogy közben a súlyos katabolikus állapotot, melyet a gyulladás tart fenn, fokozott fehérje- és kalóriabevittel megfordítsuk. A klasszikus módszer a *teljes parenteralis táplálás*. A vénásan adott cukor, aminosav és zsíremulzió klinikailag jelentős pancreasszekréció-fokozódást nem eredményez, sőt az aminosavak, valószínűleg szomatosztatin- és glükagon-felszabadulás révén, az interdigestív szekréció csúcsait mérsékelik. A teljes parenteralis táplálás viszonylag gyakori szövődményei mellett a legsúlyosabb probléma a néhány nap alatt kifejlődő bélatrófia. Glutaminnal dúsított aminosav-készítmények a bélfal energiaszükségletét jobban fedezik, mint a hagyományos hidrolizátumok, de az atrófia kifejlődését valószínűleg nem védik ki. Az elvékonyodott bélen át a baktériumok transzlokációja előbb-utóbb bekövetkezik. Különösen a vastagbéllel szoros kontaktusban lévő necrosisok, folyadékgyülemek a veszélyeztetettek.

A *jejunalis táplálás* nasojejunalis szondán vagy tűkatéter jejunostomán át folyamatos lassú perfúzióval szinte korlátlan fehérje- és kalóriabevitelt tesz lehetővé polimer vagy elementáris (oligopeptid) diéta formájában. A többé-kevésbé hidrolizált tápok a bélfal atrófiájával szemben védelmet jelentenek, a perisztaltikát és a mesenterialis keringést stimulálják, miközben a distalis gátló hormonok és reflexmechanizmusok túlsúlya miatt a pancreasszekréció nem fokozódik. A paralitikus ileus és a meteorizmus oldódása, valamint az önmérsztődés felfüggesztése jelentős fájdalomcsillapító hatással is bír, míg a vastagbél normális működtetése a baktériuminvázio elhárításának

legeredményesebb módszere. A szénhidrát- és zsíryanycsere-zavarok a jejunalis táplálásnál ritkábbak és könnyebben kezelhetők, a pozitív nitrogénegyensúly gyorsabban érhető el, mint az azonos tápanyagösszetételű, teljes parenteralis táplálással.

Folyadékpótlás. Akár a teljes parenteralis táplálást, akár a jejunalis táplálást választjuk, a súlyos katabolikus állapot rendezésére a kalória- és fehérjebevitel mellett a megfelelő elektrolit- és folyadékpótlásról kell gondoskodni, hogy az intravasculáris tér feltöltését haladéktalanul elérhessük. Centrális vénás katóter és nyomásmérés szövödménymentes esetben is fontos a volumenszükséglet meghatározásához, albumint vagy friss fagyasztott plazmát is adnunk kell. A viszkozitás és az oxigénellátás, azaz a mikrocirkuláció szempontjából a 32% körüli hematokritérték a legmegfelelőbb, vérzéses pancreatitisben 30% alatt transzfúzióra kényszerülhetünk.

Metabolikus komplikációk. A hyperglykaemia gyakori szövödmény, az esetek 25–30%-ában, legtöbbször átmenetileg inzulin adására szorulunk. A glükagonszekréció egyidejű csökkenése és a máj csökkent glikogéntartalma miatt (alkoholos máj) az inzulinúladagolást kerülni kell. A hypocalcaemia összetett patomechanizmus eredménye. A kalcium hiányát glükonátok formájában, lassú parenteralis adagolással, szükség esetén magnézium adásával együtt rendezhetjük.

Cardiorespiratoricus támogatás. A hypoxia oka súlyos pancreatitisben összetett: atelectasia, pleuralis folyadékgyülem, congestív szívelégtelenség, izomgyengeség és később ARDS valamint pneumonitis. Az ARDS kifejlődésében a foszfolipáz A₂ és többi enzim által okozott alveolaris hám- és tüdőkapilláris-károsodás, valamint a szabad gyökök és endotoxin együttes hatása jön szóba. A hypoxia csökkentésére nasalis oxigén adagolása, súlyosabb esetben intubálás és pozitív végnomású gépi lélegeztetés szükséges. Mindent meg kell tenni a pancreas szöveti oxigénellátásának javítására, beleértve a pancreaskeringés javítását is. A pancreas- és a vese kapillárisok tágítására dopamin és a β_2 -stimulánsok jönnek szóba.

Fájdalomcsökkentés. Súlyos pancreatitisben a fájdalom rendkívüli lehet. Kezdetben pethidinnel érdemes próbálkozni (3–4 óránként 100 mg), de az epiduralis anaesthesia, amely a vese- és a mesenterialis

keringés javítására, valamint a paralitikus ileus oldására is képes, hatékonyabb.

Antibiotikumok. A fertőzés forrása a colon baktériumflórája, így prevencióra a Gram-negatív törzsek és anaerobok ellen hatásos, jó penetrációjú ciprofloxacín és ofloxacin, metronidazollal kombinálva, vagy imipenem jön szóba. A fertőzött necrosis vagy fertőzött folyadékgyülem diagnózisát a CT vagy UH-vezérelt punctio és Gram-festés, illetve tenyésztés igazolja. Ilyenkor az érzékenység alapján kell antibiotikumot választani. Az epeúti fertőzések megelőzése és kezelése súlyos biliaris pancreatitisben az urgens papillotomiához kapcsolódik. Nasobiliaris antibioticus lavage tovább javítja a papillotomia eredményeit.

A szövödmények kezelése

Folyadékgyülem. A pancreas körüli folyadékgyülemek önmagukban speciális kezelést nem igényelnek, mert a pancreatitis gyógyulásával spontán felszívódnak. A folyadékgyülem 2–4%-ban fertőződik. A fertőzésre hajlamos, gyorsan növekvő, feszülő, fájdalmas folyadékgyülemeket jejunalis táplálással érdemes kezelni, mert a pancreasszekréció csökkentése és a baktériumtranszlokáció megelőzése különösen fontos. Szomatostatin és antikolinergikumok adása is segíthet a folyadékgyülem felszívódásának meggyorsításában. A már fertőzött folyadékgyülemeket endoscopos, perkután vagy sebészi úton haladéktalanul drenálni kell. A többszörös, rosszul lokalizált, necrotizált törmeleket tartalmazó tályogoknál a sebészi feltárás és külső drenázs a választandó eljárás.

Pancreasfistulák, ascites, lép-, colonsérülések, a chole-dochus szűkülete akut pancreatitisben gyakori. Suppuráló cholangitis társulása végzetes szövödmény lehet biliaris pancreatitisben. A sokszervi eltérések a súlyos necrotizáló pancreatitis fertőzött stádiumának szövödményei elsősorban, ezért különleges sebészi és komplex intenzív kezelést igényelnek. A sebész meggyőződése, tapasztalata és technikai lehetőségei is szerepet játszanak abban, hogy csak a fertőzött necrosist vagy a kiterjedt steril pancreaselhalást tekintti műtéti indikációnak súlyos pancreatitisben.

(Pap Ákos dr., Budapest, Podmaniczky u. 111. 1062
e-mail: papakos@kkk.sote.hu)

Kérjük tekintse meg a *Medicina Könyvkiadó Honlapját!*

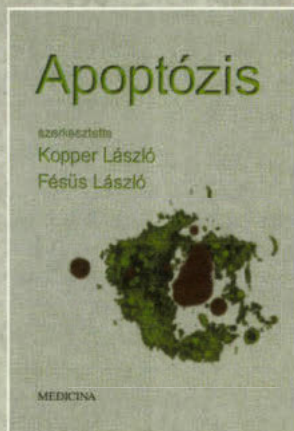
Információt kap a már forgalomban lévő könyvekről, megismerheti újdonságainkat és megtudhatja 2003-ra mi várható.

Látogassa folyamatosan a

www.medicina-kiado.hu

oldalunkat.

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ könyveiből



Apoptózis

Szerkesztette: Kopper László, Fésüs László

Az utóbbi évek biomedicinális kutatásainak egyik "sztárja" a programozott sejthalál: az apoptózis. Kiderült, hogy a sejtszervek, a szövetek és az egész szervezet szerkezeti és funkcionális egyensúlyában a sejtek szabályozott keletkezése és differenciált működése mellett alapvető szerepet játszik az ugyancsak szabályozott sejthalál. A szabályozás, a program jelátviteli utakon, végrehajtó eseménysorozatokon keresztül valósul meg, a halálreceptoroktól és ligandjaiktól a kaspázkaskádig és tovább. Az apoptózis nem csak a normális egyedfejlődés egyik feltétele, és szabályozott körülmények között a feleslegessé vált sejtek eltávolításának legfontosabb útja, de hibája számos betegség kialakulásában és lefolyásában kulcsszerepet játszik vagy azért, mert elégtelenül, vagy mert fokozottan, de mindenképpen szabálytalanul működik (pl. daganatos betegségek, autoimmun betegségek, neurodegeneratív és kardiovaszkuláris megbetegedések, fertőzések stb.). Érthető, hogy az utóbbiak miatt az apoptózis egyes lépései ma már terápiás célpontnak számítanak. A kutatás

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

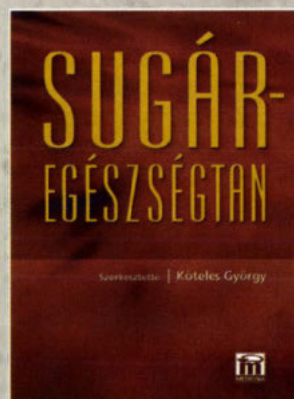
Formátum: 168 × 238 mm Terjedelem: 474 oldal Bolti ár: 4780 Ft

Sugáregészségtan

Szerkesztette: Köteles György

Az allg 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

Dr. Flerkó Béla (1924–2003)



A közelmúltban a magyar orvostársadalom nemzetközileg elismert, kiváló tudósa, a Pécsi Egyetem nagyrabecsült professzora, orvosgenerációk kiemelkedő, elhivatott tanára távozott körünkéből. 2003. április 12-én, életének 79. évében elhunyt dr. Flerkó Béla, a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kara Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézetének volt tanszékvezető egyetemi tanára, emeritus professor, a Magyar Tudományos Akadémia rendes tagja.

Flerkó Béla tanulmányait Pécsen végezte. 1948-ban kapott sub laurea almae matris orvosi diplomát. Medikusként lépett be a Pécsi Orvostudományi Egyetem Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézetébe és haláláig, mintegy hat évtizeden át, ebben az intézetben dolgozott.

Már orvostanhallgató korában bekapcsolódott az anatómia oktatásába. Ilyen irányú munkáját elsőrendű feladatának tekintette és mindvégig nagy elhivatottsággal, igényességgel, odaadással végezte. Kiváló előadó volt. Előadásai rendkívül világos felépítésűek, érdeklődést felkeltők és szakmai szempontból magas szintűek voltak. 1964-től 1992-ig látta el az intézet igazgatói teendőit. Munkatársaitól minden szempontból teljes odaadást megkövetelő, igényes oktatási tevékenységet kívánt meg. Nyugalomba vonulása után is rendszeresen tartott előadásokat hallgatóknak. Oktatómunkájának a hallgatóság részéről történt egyértelmű elismerését jelzi, hogy megkapta az Ifjúság Köszönete érmet. Hat éven át rektorként vezette a Pécsi Orvostudományi Egyetemet. Ezen időszak alatt az orvosképzéssel

kapcsolatosan sok értékes, előremutató, a képzést javító döntés született. Az egyetemért kifejtett munkásságáért a Pro Universitate kitüntetést kapta.

Flerkó Béla a neuroendokrinológia egyik úttörője és megalapítója volt. Tudományos kutatómunkáját Szentágothai professzor intézeti igazgatása idején kezdte el. Vizsgálatainak első eredményeként leírta a csillóapparátus új fejlődési és pusztulási mechanizmusát, és tisztázta ennek hormonális hátterét fehér patkány, nyúl és tengerimalac petevezetékében és méhében. Világviszonylatban elsőként bizonyította, hogy az agyban, annak hypothalamicus részében ösztrogén-, illetve androgénérzékeny idegsejtek vannak, és a nemi hormonok gonadotrop hormon- elválasztást szabályozó visszahatása részben ezen neuronokon keresztül érvényesül. Elsőként számolt be arról, hogy patkányban a perinatalis androgénhatás jelentősen csökkenti az ösztrogénérzékeny idegsejtek ösztrogénkötő képességét, és ennek jelentősége van az úgynevezett „androgén-sterilizáció” patomechanizmusában, vagyis abban, hogy egyetlen, a születést követően néhány napon belül adott androgéninjekció a nőstény patkányt teljes élettartamára anovulációssá teszi. Elsőként lokalizálta a hypothalamusban a folliculusstimuláló hormon elválasztását szabályozó idegi mechanizmust. Munkatársaival nemzetközi viszonylatban első között írta le a luteinizáló hormon-releasing hormont és más hipofiziotrof neurohormont termelő idegsejtek elhelyezkedését és a belőlük kiinduló pályákat. Az utóbbi években munkatársaival neurohormonanalógok hatásának vizsgálatával foglalkozott. Felkérésre számos előadást tartott nemzetközi összejöveteleken, egyetemeken és kutatóintézetekben az Egyesült Államokban, Ausztráliában, Indiában, Japánban, Mexikóban és igen sok európai országban.

Flerkó Béla iskolateremtő egyéniség volt. A pécsi Anatómiai Intézetben jól felszerelt, nemzetközileg elismert, külföldi kutatási támogatásban részesülő kiváló neuroendokrin kutatócsoportot hozott létre, melyben számos, tehetséges neuroendokrinológus nőtt fel. Az intézetet külföldi vezető tudósok rendszeresen látogatták, s munkatársait az európai és amerikai kutatólaboratóriumokban mindenkor szívesen fogadták. Flerkó Béla igen nagy súlyt helyezett arra, hogy munkatársai bizonyos időt külföldi laboratóriumokban dolgozzanak. Ő maga is több alkalommal volt hosszabb tanulmányúton az Egyesült Államokban és különböző európai országokban. E sorok írója is neki köszönheti, hogy a 60-as években egy évet Ford-ösztöndíjasként az Egyesült Államokban dolgozhatott. Az általa vezetett intézetben,

Szentágothaihoz hasonlóan, családi, baráti hangulatot tudott teremteni és fenntartani.

Kiemelkedő tudományos munkásságának elismertségét jelzi, hogy számos tudományos nemzetközi szervezetben töltött be vezető tisztséget: a Nemzetközi Neuroendokrin Társaság elnöke volt, tagja a Nemzetközi Agykutató Szervezet Központi Tanácsának, illetve Végrehajtó Bizottságának, a Nemzetközi Endokrin Társaság Központi Tanácsának, a Nemzetközi Szaporodáskutató Társaság Tanácsának. Szerkesztőbizottsági tagja volt a szakterület vezető folyóiratainak: a Neuroendocrinology-nak, a Journal of Neuroendocrinology-nak, a Brain Research-nek, az Experimental Brain Research-nek és az Experimental and Clinical Endocrinology-nak. Tagja volt az Academia Europaeának, honoris causa doktora a finnországi Kupio Egyetemének és tiszteleti tagja több szomszédos ország endokrin társaságának. A Nemzetközi Neuroendokrin Társaság által alapított Geoffrey Harris-emlékelőadást tartott és a Társaság tiszteletbeli tagjává választotta.

Számos magas hazai kitüntetést kapott és elismerésben részesült. Szaporodásbiológiai kutatómunkáját Állami Díjjal ismerték el. Megkapta a Magyar Köztársasági Érdemrend középkeresztjét. Elnyerte a Magyar Tudományos Akadémia legmagasabb kitüntetését, az Akadémiai Aranyérmét. Kitüntették Szent-Györgyi Albert-díjjal, Magyar Endokrinológiai-értémmel, Szabó György-díjjal, az Arany János Közalapítvány a Tudományért Nagydíjával, tartott Markusovszky- és Hógyes Endre-emlékelőadást.

Aktív és elkötelezett szereplője volt a hazai tudományos közéletnek. Elnöke volt a Magyar Tudományos Akadémia Pécsi Akadémiai Bizottságának, a

Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaságnak, a Magyar Anatómusok, Hisztológusok és Embriológusok Társaságának, tagja számos akadémiai és minisztériumi bizottságnak.

Flerkó Béla nemcsak világhírű tudós és elhivatott tanár volt, hanem nagy humanista is, aki mindenkor kész volt – az 50-es években is – saját helyzetének kockáztatásával is, segíteni a támogatásra, védelemre szorulókon.

Nagy műveltségű, a zenét, képzőművészeteket, irodalmat ismerő, értő és szerető embert veszítettünk benne. Szerette szülővárosát, Pécsét. A várost soha nem akarta elhagyni. Sokat fáradozott Pécs kulturális értékeinek megőrzésén. Ilyen irányú értékes munkásságát ismerte el a város, amikor díszpolgárává választotta.

Magas erkölcsi követelményeket támasztott önmagával szemben, azoktól soha nem tért el és hasonlókat várt el másoktól is. A tisztesség és a korrektség megtettesítője volt.

Mindazok, akik közelebbről ismertük tapasztaltuk, hogy őszinte, igaz barát volt, akiben soha nem kellett csalatkozni. Lakásának ajtaja mindig nyitva állt barátok, vendégek, munkatársak előtt. Csodálatos feleségével, Verával együtt mindenkor felejthetetlen vendéglátást biztosított a meghívottaknak.

Nagyon nehezen viselte, hogy megromlott egészségi állapota miatt a halála előtti utolsó hónapokban már nem tudott bejárni az intézetbe.

Tudományos felismerései ma már tankönyvek és kézikönyvek anyagát képezik. Tudósi, tanári, tudományos közéleti és emberi nagysága példaképpül szolgál.

Halász Béla dr.

100 éves a Budai Irgalmasrendi Kórház épülete



1. ábra: Az Irgalmas Kórház a múlt században

A centenáriumok a legkerekebb ünnepek közé tartoznak. Sajnálatos, hogy a történelem megakadályozta, hogy az Irgalmasrendi Kórház 100 évét folyamatosan lehessen ünnepelni, de nagy boldogság, hogy az államosítás miatti 50 éves szüneteltetés után 2000. július 1-jétől ismét az építető és így az eredeti tulajdonos ünnepelheti a kerek évfordulót.

A Margit híd budai hídfője közelében, a Frankel Leó út 17–19. szám alatt álló kórházépületet 1903. szeptember 29-én avatták fel. Helyén előtte is kórház állt.

Dr. Tokaji-Nagy Tivadar katolikus pap 1949-ben doktori disszertációt írt Az Irgalmas Rend működése Pesten és Budán címmel. Ezt az alapos munkát könyv alakban 2001-ben adta ki a Mikes Kiadó Budapesten. A több évi könyvtári és levéltári búvárkodás alapján megírt műre nyugodt lélekkel támaszkodhatunk visszaemlékezésünk során.

Az első irgalmas rendiek 1684 szeptemberében érkeztek Pestre, hogy a töröktől visszafoglalt, súlyosan megrongálódott városban tüstént a betegellátáshoz lássanak. II. József császárnak, a szerzetesrendek működését betiltó rendelete folytán a betegápoló rendnek 1783 szeptemberében (egy év hiányzott az akkori centenáriumhoz!) távoznia kellett. Miután Pestnek és Budának egyaránt elszomorító közegészségügyi viszonyai voltak, Marczibányi István 1806-ban nemes alapítványt tett az irgalmas rendiek javára, odajuttatva nekik a Császárfürdőt a majdani kórház fenntartására, 1815-ben indult meg a betegápolás a „rég” Irgalmasrendi Kórházban. Ennek épülete a mai kórház kertjében foglalt helyet. A XIX. század vége felé bontakozott ki az elképzelés, hogy a rend új, nagyobb kórházat építsen. Budapest székesfőváros telekiegészítést és utcaszabályozást biztosított, és a 904,7 négyzetgölnyi területre Kiss István építésmérnök készíthette el a tervrajzokat.

A régi kórház lebontása 1901. február 11-én kezdődött el, majd a kivitelezés Fligauf Ferenc műépí-

tész vezetésével kezdődött meg. „Tízmillió téglát egymásra rakódott” – s 1903 szeptemberében ünnepélyesen már átadhatták az új kórházat. Az ünnepségen megjelentek többek között az egyetemek orvosi fakultásainak tanárai is. Thuróczy Kornél (27 éven át a Kórház perjele) ünnepi beszédében kifejtette, hogy minden vallási különbség nélkül várják a gyógyításra szoruló szegény sorsú betegeket.

A hatalmas épület főhomlokzata gót modorban készült el. Az épület közepén, a tető alatt helyezték el a kápolnát, a főbejárat felett a rendalapító Istenes Szent János kőszobrát. A kórtermek és a rendelők (a betegek nyugalma érdekében) nem az akkor már forgalmas Zsigmond utcára, hanem a kertre néztek. A déli szárnyon helyezték el a konventet.

Akik az elmúlt évtizedekben a kórházban dolgoztak vagy látogatták és megismerték az épületet, azok számára különösen érdekes lehet, hogy mennyire megváltozott mára a belső szervezeti elrendezés. 100 éve a földszinten balra a felvételi iroda után ambulanciát, műtőt, gyermek-, szemészeti és bőrosztályt lehetett találni. A földszinten jobbra volt található a kórháznak tradicionálisan jó hírt adó fogászati, műtői, kezelőteremmel, fogtechnikai laboratóriummal. (Mintegy évi 40 000 foghúzásra került itt sor a későbbiekben.) Az emeleteken belgyógyászat (24 ágyas kórtermekkel!), bujakóros osztály, nőgyógyászat, külön 6 ágyas szülészeti, s 69 ágyas sebészet volt. Fel lehetett még lelni a fertőző betegek elkülönítőjét és kétágyas, négyágyas különosztályokat.

A belmagasság 4,5 méter, levegős, a falak olajfestése jól tisztítható. Az épület Vidra utcai sarkán – ott, ahol korábban is működött – található a Gránátalma patika. Az irgalmasok 1815-ben nyitották meg gyógyszertárukat, mely a későbbiekben a magas szintű, de altruista ellátás miatt igen keresett lett. Amikor a régi kórház lebontására 1900-ban sor került, a gyógyszertár kulturális értéket képviselő tárgyai ajándékozás révén a Nemzeti Múzeumba kerültek, s az új kórház gyógyszertára új berendezést kapott. Az épületben gőzfűtés volt, a szellőzést villanyárammal hajtott ventilátorok biztosították, és a műszaki háttérrel gőzfűtéses főzőkonyha és mosókonyha szolgáltatva.

Összességében a kor szintjén magas színvonalú és a közegészségügy szabályainak messzemenően eleget tevő kórház nyitotta meg kapuit. Három évvel később látogatást tett a kórházban az irgalmas rend római főnöke, és az irattári adat szerint a rend mintakórházának minősítette a budai épületet és szervezetét. Nem lehetetlen, hogy az új kórház szolgáltatott arra okot, hogy az addig Pozsonyban működő

tartományfőnökség az 1903. év végén Budára került, a már említett Thuróczy tartományfőnökké választása mellett.

Szakmailag a kórházat mindig is a magas szintű ellátás jellemezte, folyamatosan beszerezték a kor szintjének legmodernebb eszközeit, röntgen- és EKG-készülékeket. 1929-ben báró Korányi Sándor professzor teljes asszisztenciájával vizitelt a kórházat, és kiemelte a rendet és tisztaságot. A budai irgalmas kórházból került egyetemi katedrára Dollinger Gyula és Heim Pál, valamint professzorságával párhuzamosan Jendrassik Ernő is működött a kórházban.

1935-ben újjáalakították az előcsarnokot, s ekkor mondhatni nemcsak a kórház, hanem a főváros is jelentős művészeti alkotásokkal gyarapodott. 17 csúcsíves fülkét alakítottak ki, s Gabriel Ferrara irgalmas orvos, valamint a magyar orvoslás nagyjainak terrakotta mellszobrait helyezték ezekben el. Ma is láthatjuk Balassa János, Dollinger Gyula, Jendrassik Ernő, Kézmárcszy Tivadar, Verebély Tibor és mások kőbe vésett arcmását. Példamutató mecénatúráként a Rend a mintázást a magyar szobrászat akkori újabb nemzedékének tehetségeire bízta. Az alkotók között találjuk Csorba Gézá, Mikus Sándort, Pátzay Pált és Vilt Tibort.

A kórház az I. világháborúban jelentősen kivette részét a hadisebesültek ápolásából. Az épület a II. világháborúban súlyos károkat szenvedett. A konvent részén leszakadtak az emeletek, két irgalmas lelte itt halálát. A főváros ostroma alatt is sok hadisérültet láttak el. Nagy volt a veszteség a kórházi felszerelésben is. Az ostrom végeztével az irgalmasok azonnal hozzáálltak a szinte lehetetlennek tűnő helyreállításhoz. Harminckét vagon romot, törmelékkel szállítottak el, és 6500 négyzetméter ablaküveget kellett beszerezni. Először csak 50 ágyval kezdődött el a működés. Az újjáépítés lázában égő rendet a berendezkedő új politikai rendszer már kezdte bántalmazni. A perjelt, Simon Gyulát 1949-ben elfogták, megkínózták és nyomtalanul eltűnt.

Az 1950. szeptember 7-én kelt rendelettel az állam megszüntette a szerzetesrendeket. Egyidejűleg államosítás révén elvette a tulajdonukat. Egy ideig Kunfi Zsigmond Kórház volt az új állami intézet neve, majd 1951-ben a Lukács és Császár fürdők szintén államosított épületeiből létrehozott Állami Rheuma Kórházzal egyesítve létrehozták az ORFI-t. Emelésre méltó orvosok, akik még az irgalmasoknál szolgáltak, majd az új állami intézetben folytatták tevékenységüket Balogh Mihály belgyógyász, reumatológus, Fülöp József röntgenes, Judák Ferenc bőrgyógyász, Ruzsinkó Barnabás nőgyógyász és a ma is élő Kovács László belgyógyász, reumatológus, Lugossy Gyula szemész.

Nem témája ezen írásnak a kórház működése az ORFI időkben. Mint majd négy évtizedig ott dolgozó, meg merem állapítani, hogy az irgalmas rendi légkör sokáig nem halt ki a kórház falai közül. A tradíciók hatottak, a betegek évtizedeken át még az irgalmas rendi kórházat látták az ORFI általános osztályaiban, s az imént említett régi generáción túl olyan orvos egyéniségek gyarapították a kórház hírnevét (névsorban és nem teljességgel említve), mint Farkas Károly, Hajós Károly, Molnár István, Simon Lajos, Simonyi Attila, Szántó László, Verebély Tibor, Zinner Nándor.

Az erről rendelkező törvény értelmében, hosszas tárgyalások után a rend visszakapta az idén 100 éves kórházat, az ORFI „főépületét”, a Császár fürdő épületeit, valamint a Frankel Leó út 54. alatti „kis kórházat”. A történetíráshoz nem tartozik a jelen értékelése.

A világ több mint 200 irgalmas rendi kórháza között, lerobbant épületeivel, megnehezített munkakezdésével most természetesen nem mintakórház a budai. Jórészt a vezetésén és a benne dolgozókon múlik, hogy a már modern körülmények (finanszírozási gondok) között mennyire tudja visszanyerni régi fényét.

Gömör Béla dr.

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

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

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

Szív- és érsebészet

Percutan coronariaintervenció (PCI) előtti egyszeri és azt követő folyamatos kettős per os thrombocytafunkciót gátló terápia (CREDO). Steinhilb, S. R., Berger, P. B., Mann, J. T. és mtsai (Division of Cardiology, University of North Carolina, CB 7075, 338 Burnett-Womack Bldg, Chapel Hill, NC 27599, USA); JAMA, 2002, 288, 2411-2420.

A CREDO vizsgálatot azért tervezték, hogy felmérjék az elektív percutan coronariaintervenció (PCI) előtt az Aspirin mellé adott telítő dózis clopidogrel, majd a PCI-t követően egy évig adott clopidogrel plusz Aspirin hatékonyságát és biztonságosságát. 1999 júniusa és 2001 áprilisa között az USA-ban és Kanadában 99 centrumban 2116 beteget vontak be a vizsgálatba. Az előzetes coronarographiát követően mindkét csoportban a betegek 86%-ánál hajtottak végre PCI-t.

A szerzők részletesen tárgyalják a felmérésbe kerülés kritériumait és a kizáró tényezőket, majd a randomizálás mibenlétét. A betegek egyik fele 3–24 órával a beavatkozás előtt 300 mg telítő dózis clopidogrelt kapott, a másik fele placebót. Minden beteg kapott 325 mg Aspirint. A PCI-t befejezve mindkét csoport napi 75 mg clopidogrelt és napi 325 mg Aspirint szedett 28 napig, majd a két csoportot ismét szétválasztva az első folytatta a clopidogrel + Aspirin szedését, a másik csoport betegei a clopidogrel helyett placebót kaptak a vizsgálatot követő év végéig. A randomizálás időpontjában a betegek 20%-ánál állt fenn a PCI alatti GpIIb-IIIa-receptor-antagonista (elsősorban abicximab) adásának indikációja. Egyszeri dózis GpIIb-IIIa-receptor-antagonista adását a PCI alatt a vizsgálat bármelyik betegnél megengedte, erről a vizsgálatot végző orvos döntött.

Az elsődleges vizsgálati szempontok: az első 28 napon belül a szívhalál, a myocardialis infarctus és az érintett ér sürgős revascularisatiójának, egy éven belül pedig a halál, a myocardialis infarctus és stroke előfordulásának gyakorisága. Előre kitű-

zött célként vizsgálták azt is, hogy azoknál a betegeknél, akik a PCI-t megelőzően 6 órán belül (a betegek 51%-a) kapták meg a clopidogrelt, milyen arányban volt szükség az érintett ér vagy bármelyik coronaria revascularisatiójára egy éven belül. Másodlagos vizsgálati szempontként a vérzéses szövődmények gyakoriságát és a terápia esetleges megszakításának (az első 28 nap alatt, illetve az egy év során) szükségességét figyelték. Részletesen leírják a szövődmények diagnosztizálásánál alkalmazott kritériumokat és a statisztikai mód-
szereket.

28 napos eredmények: a vizsgált elsődleges szempontokat (halálest, infarctus, érintett ér revascularisatio) együtt tekintve nem szignifikáns, 18,5%-os relatív csökkenés volt kimutatható a clopidogrelt kapott csoport javára. Ezt találták a végpontokat külön-külön vizsgálva is. Érdekes megfigyelés született a telítő dózis clopidogrel beadása és a beavatkozás között eltelt időt, valamint a kombinált szövődmények előfordulását vizsgálva.

Azoknál a betegeknél, akik 3, max. 6 órán belül kapták meg a clopidogrelt, nem tudták a szer hatékonyságát igazolni a nem kezelt csoporttal szemben, míg a 6–12, ill. 12–24 órán belül kezelt betegeknél a kombinált végpontokat tekintve 38,5%-os ill. 40,1%-os relatív csökkenés volt kimutatható. Tehát azon betegek között, akik 6 órán belül, ill. azon túl kaptak clopidogrelt a PCI előtt, a szignifikancia határán lévő különbséget tudtak kimutatni (38,6% – $p = 0,051$), és ezt minden vizsgált alcsoportnál igazolni tudták. A PCI alatt egyszeri dózis GpIIb-IIIa-receptor-antagonistát kapott betegek alcsoportjában (a betegek 45%-a) a clopidogrellel előkezelt betegeknél a kombinált végpontokat nézve 30%-os relatív csökkenést lehetett kimutatni a nem előkezelt betegekkkel szemben (7,3% vs. 10,3%), ami nem szignifikáns de tendenciát mutat. Ennél a betegcsoportnál is érvényesek a telítés időzítésére vonatkozó megfigyelések. A vérzéses szövődmények szempontjából szignifikáns különbséget a két nagy csoport között nem sikerült kimutatni. (Mindezeket az adatokat ábrán foglalják össze a szerzők.)

Egyéves eredmények: A clopidogrel csoport betegeinek 63%-ánál, a kontrollcsoportban a betegek 61%-ánál regisztrálhatták az egyéves eredményeket. A vizsgálat közbeni kimaradás okait ábrán tüntették fel a szerzők. Az egyéves végpontokat (szívhalál, myocardialis infarctus, stroke) együttvéve a clopidogrellel kezelt betegcsoportban 26,9%-os ($p = 0,02$) relatív rizikócsökkenést lehetett kimutatni a placebóval kezelt csoporttal szemben. Az egyes vizsgálati végpontokat tekintve a tendencia hasonló, de nem szignifikáns, és ez az alcsoportokra is áll. Az egy évig clopidogrellel kezelt betegeknél a major vérzéses szövődmények gyakrabban fordultak elő, mint a kontrollcsoportban. E szövődmények $2/3$ -a coronariaműtetre került betegeknél alakult ki, és a műtétes betegeknél minden esetben volt jelentős vérzés.

Összefoglalójukban a szerzők kiemelik: A CREDO az első randomizált kísérlet, melyben választ kerestek arra, hogy mikor optimális a kettős (ADP-receptor-antagonista és Aspirin) thrombocytafunkciót gátló terápiát elkezdni, és meddig kell folytatni olyan betegeknél, akiknél elektív PCI-t terveznek; a legalább 1 évig tartó kezelés – a ma gyakorlatban lévő 2–4 héttel szemben – klinikailag, statisztikailag egyaránt szignifikánsan csökkenti a major thrombosisos szövődményeket; a 6–24 órával a beavatkozás előtt adott clopidogrel egyértelmű védelmet biztosít a PCI során akután kialakul esetleges thrombosisos szövődmények ellen, szemben a 6 órán belül adott telítő dózissal; A GpIIb-IIIa-receptor-antagonistával kezelt betegeknél a clopidogrel adása további rizikócsökkenést eredményezett, ennek bizonyítására folyik az ISAR-REACT vizsgálat; a szerzők által tervezett CHRISMA vizsgálat arra keres majd választ, hogy ezt a kettős gyógyszerelést érdemes-e 1 éven túl is folytatni; a clopidogrellel kezelt csoportban észlelt jelentős vérzéses szövődmények döntően a CABG-műtetre került betegeknél alakult ki. A szerzők szerint a szernek a beavatkozás előtti felfüggesztése, vagy az optimális dózis meghatározása csökkentheti e szövődmények előfordulását.

Soltész Beáta dr.

Szív- és keringési betegségek

A kórházon kívül fellépő kamra-fibrilláció változó incidenciája, 1980-2000. Cobb, L. A., Fahrenbruch, C. E., Olsufka, M. és mtsa (Department of Medicine, University of Washington and Harborview Medical Center, Seattle, USA, e-mail: lcobb@u.washington.edu); JAMA, 2002, 288, 3008-3013.

A szerzők bevezetőjükben megemlítik, hogy legutóbb két európai városból származó beszámoló és egy korábbi seattle-i megfigyeléses vizsgálat szerint a kórházon kívüli defibrillációra szoruló betegek száma csökken 1980 óta, amely változás azt tételezheti fel, hogy a koszorúér-betegség mortalitása is csökkent az Egyesült Államokban.

A szerzők jelenlegi vizsgálatának tárgya az volt, hogy Seattle-ben elemezzék a kórházon kívüli hirtelen szívhalál előfordulását az elmúlt 20 év alatt az incidenciát, az első észlelés-kor tapasztalt szívritmust, a nemi, faji különbségek összefüggésében.

A populációs alapú vizsgálat során a Medic One 1970-ben kifejlesztett adatbázisában tárolt adatokat használták fel, amely minden szívmegeállást tartalmazott, amelyet a seattle-i tűzoltóság sürgősségi orvos szolgálata (Medic One) észlelt, és ezek életkor, nem, az első észleléskor regisztrált szívritmus, az alkalmazott kezelés és a kimenetel szempontjából egyaránt dokumentáltak voltak. Ez a rendszer a városon belüli egyedüli orvosi segítségnyújtó telefonos rendszer, amelyet egy adott szám tárcsázásával lehet riasztani. A rendszer kétlépcsős: 3,55–4,0 percen belül orvosi és 7,5–8,0 percen belül paramedikális segítség érkezik.

A szerzők vizsgálatukban az 1979 és 2000 között bekövetkezett egymás utáni szívhaláleseteket dolgozták fel, amelynek során a Seattle Fire Department munkatársai vagy laikusok (9,2%) újraélesztést (advanced life support) végeztek. Ez magában foglalta az intubációt, kamra-fibrilláció vagy kamrai tachycardia miatti DC-sokk alkalmazását, vénabiztosítást és gyógyszerek alkalmazását. A három vizsgált periódus egybeesett az Egyesült Államok népszámlálási éveivel, amelyek az 1979–1980-as, 1988–1990-es és az 1999–2000-es éveket jelentették. A seattle-i népszámlálási adatok alapján elemezték a kezelt szívmegeállások incidenciáját nemre és életkorra való korrigálás után. A

statistikát bonyolította, hogy a 2000. évi népszámlálás óta több kategóriát is lehet választani faji hovatartozás szempontjából, így lehet valaki egyszerre például hispán és fekete, illetve hispán és fehér.

A vizsgálati végpontok a cardialis eredetű szívhalál esetek incidenciájának változása és az újraélesztéskor első alkalommal észlelt szívritmuszavarok voltak.

Eredmények: Seattle-ben a népesség kb. 560 000 fő, zömük 20 év feletti. A korrigált éves kamra-fibrilláció okozta szívmegeállás, mint elsőnek észlelt ritmus incidenciája 1980–2000 között kb. 56%-kal csökkent (0,85/1000-ról 0,38/1000-re). A csökkenés 1980-ban kezdődött, és folyamatosan tartott 2000-ig. A relatív kockázat (RK) 0,44, a 95% CI [0,37; 0,53] volt. Faji hovatartozást illetően hasonló csökkenést észleltek feketék között (54%; RK: 0,45, 95% CI [0,26; 0,79]) és fehérek körében (53%, RK: 0,47, 95% CI [0,38; 0,58]), és a csökkenés a legkifejezettebb férfiak esetében volt (57%; RK: 0,43, 95% CI [0,35; 0,53]). Férfiak körében a vizsgálat alapévében a kamra-fibrilláció észlelt incidenciája egyébként viszonylag magas volt. Ha minden feltételezeten cardialis eredetű kezelt szívhalált figyelembe vettek, akkor az incidenciájának csökkenése 43%-os volt férfiak körében (RK: 0,58, 95% CI [0,49; 0,67]), de a nők esetében a kisebb gyakoriságú kamra-fibrilláció incidenciája mérsékeltebb fokban csökkent, és érdekes módon nők körében több esetben észleltek asztoliát vagy elektromechanikus disszociációt a rosszulletet követően.

A szerzők megfigyelése nem izolált jelenség, és ahogy bevezetőjükben is említették, a kamra-fibrilláció okozta szívhalál incidenciájának csökkenéséről Göteborgból (Herlitz és mtsai) és Helsinkiből (Kuisma és mtsai) is beszámoltak már.

A szerzők a kamra-fibrilláció Seattle-ben észlelt csökkenő incidenciáját a népességben jelentkező koszorúér-betegség incidenciájának csökkenésének tulajdonítják. Másik elméleti lehetőség az lehet, hogy 10–20 évvel ezelőtti állapothoz képest az utóbbi időben több beteget találnak definitív halott állapotban, ahol az újraélesztés már nem volt lehetséges. Megvizsgálták éves időperiódusban az ilyen haláleseteket 1989-re és 1999–2000-re vonatkozóan, és azt találták, hogy felülük férfi volt, 9%-ban szemtanú nélkül következett be a halál otthonukban, vagy idősék otthonában. Életkorra és nemre való korrigálás után ezen esetek gyakorisága 0,85–0,87/1000 volt, ami elhanyagolhatóan ke-

vés. További lehetőség, hogy akut myocardium-infarktus gyanúja miatt a betegek hamarabb kerülnek kórházba, így a kamra-fibrilláció elhárítása már a kórházban történik. Meg kell jegyezni azonban, hogy a Seattle-ben is kidolgozott program ellenére sem csökkent jelentősen a tünetek jelentkezése és a kórházi felvétel közötti időtartam, ami országosan is átlagosan 2,1 óra volt.

A számításokban pontatlanságot jelenthet az a megfigyelt tény, hogy a népszámlálási adatok felvételekor előfordult, hogy a faji hovatartozást pontosan nem identifikálták, továbbá az incidenciát növekedhetett azokkal a személyekkel, akik nem Seattle-ben laktak, de a szívhalál itt következett be; így módon például 1999–2000-ben 744 eset közül 92 (12%) nem volt helyi lakos.

[Ref.: A kórházon kívüli kamra-fibrilláció elhárítására már működnek rendszerek. Az USA-ban már nyilvános helyekre (például Las Vegas kaszinóiban) is kitétek olyan egyszerű, könnyen kezelhető defibrillátorokat, amelyekkel a laikusok is segíthetnek a ritmuszavar miatt halálos veszélybe került betegeken. Az Egyesült Államokban évente 400–460 000 ember hal meg hirtelen szívhalál miatt. A legtöbb esetben a kamra-fibrilláció a hirtelen szívhalál oka, és minden perccel, amelyben az áldozatot nem defibrillálják, 10%-kal csökken a túlélési esély. A 3000 dolláros eszköz általános használatával becslések szerint százezer ember életét menthetné meg. A kedvező amerikai példák láttán a német Björn-Steiger Alapítvány már jó ideje követeli, hogy Németországban is helyezzenek el ilyen készülékeket nyilvános helyeken.]

Hazánkban is terveznek hasonló lépéseket: a bevásárlóközpontokat vagy a nagyobb tömeget vonzó helyeket szerelnék fel félautomata defibrillátorokkal. A repülőgépeken is vannak már ilyen készülékek. A repülőgépeken mások az amerikai és az európai előírások. Európában a JAA (Joint Aviation Authorities) előírásai érvényesek; a Malév e szervezet tagjaként követi azokat. Így gépeiken az egészségügyi láda elsősegélynyújtáshoz és sürgősségi betegellátáshoz szükséges felszerelést egyaránt tartalmaz. A repülőgépek egy részét félautomata defibrillátorral is felszerelték. Az Amerikai Egyesült Államokban minden olyan gépen van defibrillátor, amelyik nemzetközi forgalmat bonyolít. Ezt az indokolja, hogy a szívroham és a mellkasi fájdalom a két leggyakoribb ok, amiért a repülést félbe kell szakítani. A British Airways gépein már három éve van defibrillátor. Adataik szerint öt utas esetében volt rá szükség, akik mindegyike élve hagyta el a gépet.]

Orosz István dr.

A kis denzitású LDL és az egyéb rizikófaktorok különböző coronariabetegségekben. Koba S. és mtsai (Showa Univ. School of Med., 1-5-8 Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8666, Japán, e-mail: skoba@med.showa-u.ac.jp): Am. Heart J., 2002, 144, 1026.

A low density lipoprotein-koleszterin A-fenotípusa nagyobb, a folyadékban lebegő részecskéket, a B-fenotípus 25,5 nm-nél kisebb, small density részecskéket tartalmaz. Ez utóbbiak könnyebben jutnak be az érfalba, kevésbé kötődnek az LDL-receptorhoz, hosszabb az élettartamuk és könnyebben oxidálódnak, így atherogénesebbek. A japánok összkoleszterinszintje alacsonyabb, mint a nyugati embereké és kevésbé okolható a coronariabetegségért, de akkor mi a rizikótényező Japánban?

A coronariographián is átesett 449 férfi és 122 nőbeteg, akut infarctus, korábbi infarctus, stabil angina, instabil angina és vasospasticus angina diagnózissal lipidanalízisre is került. Az LPL-fenotípust nem denaturált poliakridamid géll elektroforézissel vizsgálták.

Az acut coronaria-szindrómás (acut infarctus és instabil angina), a stabil CHD-s (stabil angina és korábbi infarctus) és az acetil-kolin-tesztben vasospasticus anginának diagnosztizált betegek LDL-értékei magasabbak voltak a kontrollokénál. A HDL-koleszterinszint az angiográfiás lelet súlyosságával volt arányosan alacsonyabb. Az LDL-részecskék nagysága mindkét nemből összefügg a coronariabetegség felléptével, független a hagyományos rizikótényezőktől [Lp (a), inzulinszint, Apo-B, koleszterin-remnantok, koleszterin].

A small density LPL a többitől független rizikótényező a coronariabetegségre, nem a betegség súlyosságára, nem a coronarialesiók nagyságára és számára utal, így inkább a betegség fellépését (a hajlamot) és nem a lefolyását jelzi.

Apor Péter dr.

Terápiás kérdések

A terhesség alatti befolyásolhatatlan migrén profilaktikus kezelése labetalollal. Dey, R. és mtsai (Bajwa Z. H. = Dept. of Neurol., Harvard Medical School, Arnold Pain Center, Dept. of Anesth. and Critical Care, Beth Israel Deaconess Med. Center, 330 Brookline Ave., Boston, MA 02115, USA): Headache, 2002, 42, 642-645.

A migrénes nők fejfájása szerencsére a terhesség első harmadában enyhülni szokott, de vannak olyan betegek, akiknek fejfájása nem változik, sőt a gyakorisága is fokozódik, különösen akkor, ha a terhesség további részében praeeclampsia, vagy netán eclampsia fejlődik ki.

A bostoni szerzők egy olyan 32 éves, először terhes betegük kórrajzát ismertetik, aki terhessége 28. hetében került klinikájukra azzal, hogy az utóbbi 6 hétben migrén típusú fejfájása fokozódott, és emiatt számos gyógyszer szedésére szorult. Betegsége 13 éves kora óta áll fenn, de általában korábban havonként jelentkezett, 28 éves korától fogva 2-3-szor havonta. A fejfájás féloldali, photo- és phonophobiával, hányingerrel, időnként hányással járt és elég hosszasan, 12-24 óráig is tartott. A szokásos migrén-ellenes szerek hatása egyre rövidebb lett, úgyszintén a pótlásként adott verapamilé és propranololé is. A terhesség második trimeszterében a migrénes attackok fokozódtak, 5 naponként jelentkeztek és igen komoly intenzitásúak voltak, olykor a megszokott jobb oldalról átterjedtek a fej bal oldalára is. Korábról diagnosztizált hypothyreosisa miatt levothyroxinnal kezelték. Panaszaihoz a klinikai felvétel idejében praeeclampsias jelenségek is társultak (szaporább szívverés, 148/90 Hgmm-es vérnyomás, kétoldali vétagödéma, +++ protein a vizeletben).

Ekkor kezdték kezelését a korábbi szerek helyett *naponta fokozatosan emelkedő* adagú *per os labetalollal* (maximális adag 2×150 mg/die). Gondos, hetenkénti ellenőrzés mellett azt találták, hogy a hathetes labetalolkezelés során *nemcsak a praeeclampsias tünetek szűntek meg, hanem a fejfájás intenzitása és gyakorisága is lényegesen csökkent.* Ezért napi 2×150 mg labetalollal folytatták a kezelést egészen a 38. hétig, amikor az asszony normális, egészséges gyermeket szült.

Végezetül a szerzők összehasonlítják a *labetalol* és *propranolol* tulajdonságait a terhesség alatti migrén kezelésében. A labetalol a következő *előnyökkel* rendelkezik a propranololhoz viszonyítva: nemcsak β -receptorblokkoló, hanem α_1 -receptor-blokkoló hatása is van, ezek hatása összetevődik, eredményes a terhességi hypertonia befolyásolására, javítja az esetleges proteinuriát, nincs káros hatása a magzatra, szedése során depresszió nem fordul elő.

Mindezek alapján a szerzők a labetalolt alkalmasnak tartják a terhességben fokozódó panaszokat okozó migrén profilaktikus kezelésére is.

Iványi János dr.

Toxicológia

A verapamil-intoxikáció terápiaja noradrenalin és foszfodieszterázgátló enoximonnal. Link, A. és mtsai (Innere Medizin III, Universitätsklinik des Saarlandes, Homburg/Saar, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2002, 127, 2006-2008.

Kalciumantagonistákkal történt intoxikációkat leggyakrabban verapamil típusú gyógyszerek okoznak. Per os adva 80-90%-ban a vékonybélből szívódik fel, majd a májban bomlik le, elsősorban a citokrom P450 révén. Biológiaiailag 10-20%-a használandó fel és a vese választja ki. Felezési ideje terápiás sávban 2,8-7,8 óra ($< 0,2$ mg/l), toxikus tartományban ennek a duplája, intoxikáció esetében viszont 15 óra felett van.

Egy 40 éves férfi pszichoszociális helyzete miatt, de nem öngyilkossági szándékból 2,4 g verapamilt vett be. 12 éve fennálló supraventricularis tachycardia miatt hosszú ideje naponta 320 mg-nyi tablettát szed. Négy órával a gyógyszer bevétele után rövid ideig elveszítette eszméletét, ezért felesége a mentőket értesítette. A beteg szisztolés vérnyomása ekkor 60 Hgmm, szívüködése 72/min. Konyhasós infúzió + 1 g kalcium és 30 mg theoadrenalin/cafedrin, valamint 9 μ g/kg dopamin ellenére vérnyomása nem emelkedett.

Felvételekor a beteg szomnolens, keringése még éppen hogy stabil, artériás RR 70/40 Hgmm és a szívüködés frekvenciája 70/min. Laboratóriumi leletei közül kórosak: kreatinin 1,6 mg/dl, glukóz 199 mg/dl, kálium 3,5 mmol/l. Verapamil szérumtükör felvételkor 1,8 mg/l. A 12 elvezetési EKG-ban sinusritmus AV-átvezetési zavar nélkül. PQ-idő 120 ms, QT-idő 400 ms.

A beteget intubálták, majd gépi lélegeztetésre került sor. Ezután gyomrot mostak carbo med. beadásával; majd forszírozott diuresisre és hasajtásra került sor. A 3 μ g/kg/min dopamint noradrenalinval egészítették ki, de ennek ellenére sem sikerült keringését stabilizálni; a járulékos kalcium-glukonát - 0,5 mg/h - hatására sem javult állapota. Ekkor került sor a foszfodieszterázgátló enoximon adására, először bolusban, majd folyamatos infúzióban. Iniciális vérnyomáscsökkenést követően viszont először észleltek 110/50 Hgmm-es értéket, ami aztán 120/60 Hgmm-en stabilizálódott. Ekkor a noradrenalin és dopamin dózisát már csökkenteni lehetett, de enoximorra, kalciumra és

noradrenalinra 22 órán keresztül még szükség volt. Ez után a beteget extubálták, keringése stabilizálódott, így otthonába engedték.

A verapamilintoxikációnak nincs specifikus antidotuma és a hemodialízis is hatástalan, szemben a hemoperfúzióval. Nagy adag kalciumra mindenképpen szükség van, legelőször 0,2 ml/kg-os dózisban 5 perc alatt iv., majd 10–20 percenként ismételve. Dopamin csak nagy adagban vasoconstrictív, ezért keringésstabilizáló effektusa csak ilyenkor várható. Mivel az eddigi terápia nem vezetett eredményre, pozitív inotrop hatású foszfodiészterázgátló enoximont kellett adni. A szer a foszfodiészteráz-III (PDE-III) inhibitora a szív és az érfa- lalak izomzatában. A PDE-III gátlásával emelkedik a cAMP-koncentráció következményes proteinkináz-A aktiválódással, aminek pozitív inotrop hatása a következménye. Az érfalak izomsejtjeiben vasodilatatív hatású. Szívelégtelenségben hatására emelkedik a szívindex és csökken a végdiastolés bal kamrai nyomás, a szívfrekvencia a vérnyomás lényeges változása nélkül. Cardiogen sokban kimutatták az inhibitor G-protein kifejezett emelkedését, mégpedig az adenilál-cikláz gátlása révén, aminek a catecholamin effektus csökkenése a következménye. Ilyenkor a noradrenalin típusú catecholaminok és PDE-III-gátlók kombinációja ésszerű alternatíva.

Hasonló eredménnyel alkalmazták a PDE-gátló amrinont kísérletes verapamil-intoxikációban, sőt betegeken is kipróbálták, többek között egy olyan nő esetében, akinek keringését nem tudták 8 g verapamil bevétele után sem isoproterenollal, sem dopaminnal stabilizálni, de e szer hatására állapota javult. Enoximont mindedig nem alkalmazták a verapamil-intoxikáció terápiajában.

Egyetlen gyógyszer sem képes a verapamil által indukált negatív inotrop, chronotrop és dromotrop hatásokat, így a vasodilatációt antagonizálni. Ilyképpen a foszfodiészterázgátló terápia mindig csak kiegészítheti az α -agonista hatású szimpatikomimetikumokat.

Bán András dr.

Trópusi medicina

Infekciók és betegségek trópusi és szubtrópusi utazások után. Harms, G., Dörner, F., Bienzle, U. és mtsa (Institut für Tropenmedizin,

Spandaner Damm 130, Berlin, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2002, 127, 1748-1753.

Évente több millió turista utazik Németországból trópusi, ill. szubtrópusi régiókba, kb. 1,5 millió hivatalos céllal. Az utazások számának növekedése miatt az ezzel összefüggő megbetegedések gyakoribbá válására lehet számítani.

Az utazók hasmenése, a hepatitis, a malária, a bilharziásis előfordulásának gyakoriságát többször vizsgálták. Az úticéltől függő lehetséges megbetegedések spektruma kevésbé ismert. Az utazók betegségeivel foglalkozó orvos számára ezek az adatok azért fontosak, hogy a megfelelő differenciáldiagnosztikai vizsgálatokat mérleghesse.

A közlemény a Berlini Humboldt Egyetem trópusi betegségek ambulanciáján 2000-ben hazatérés után jelentkezett 2179 beteg közül 2024 adatait értékeli. Nő volt 51,1%, az átlagos életkor nőknél 33, férfiaknál 35 év volt, 7% volt 20 évesnél fiatalabb, 6% 60 év feletti. A betegek 93%-a német, 3%-a afrikai volt. A vizsgálat-hoz szükséges kérdőív az utazás célját, indokát, módját, időtartamát, a konzultáció okát, a panaszokat, a klinikai és laboratóriumi leleteket és a végső diagnózist tartalmazta. Minden hazatérőnél végeztek székletvizsgálatot, hasmenés esetén legalább 3 alkalommal, tartós panasz esetén többször. Maláriaendemiás területről visszatért lázas betegnél elsősorban malária irányában indult vizsgálat, további célzott vizsgálatot a panaszoktól és az anamnézistől függően végeztek. A statisztikai elemzésnél a t-tesztet, a χ^2 -tesztet, a p-értéket (0,05-től) alkalmazták.

A betegek 36,4%-a Afrikában, 34,3%-a Ázsiában, 20,3%-a Közép- és Dél-Amerikában, 4,6%-a Dél-Európában, 0,7%-a Óceániában járt (országokként részletezett adatok). Turista volt 1557, üzleti célból utazott 6,7%. Először utazott Németországba 2,2%, otthoni látogatásról tért vissza 4,4%, már hosszabb ideje Németországban élő immigráns. A betegek 76,4%-a maga szervezte az utazást. Az átlagos utazási időtartam 10 nap volt (2 naptól 6 hónapon túl), a legtöbb kéthetes volt (23%). Korábbi betegségről 197-en számoltak be (10%), 75% volt hypertoniás, a kórképek kiterjedtek a bélbetegségek szinte valamennyi területére, carcinomát említett 0,7%, HIV-fertőzött volt 0,4%, 1 beteg esett át máj- és veseátültetésen. 246 személy panaszmentesen, rutin utánvizsgálatra jelentkezett, 662 (33%) hasmenés, 344 (17%) láz, 281

(14%) bőrtünetek, 3,6–1,3% levertség, hasi fájdalom, arthralgia, fejfájás és hányinger miatt kérte vizsgálatát.

Sérülés, állat vagy rovar által okozott erősebb bőrreakció miatt 68 utazó jelentkezett, közülük 16%-ot medúza és tüskés pikó, 13%-ot kutya, 7%-ot macska vagy majom okozott. Kullancscsípést 22%, egyéb rovar (poloska, bolha, cece- és mangólegy) által okozott csípést 16% jelzett. A betegek 43%-a a panaszok kezdete után 1 héten belül, 18% 2 hét, 7% 3 hét, 6% 1 hónap, 9% 2 hónap, 17% 2 hónapnál hosszabb idő után jelentkezett. Szignifikánsan hamarabb jelentkeztek a lázasok és a hasmenések, mint a bőrbetegségekben szenvedők.

Kórokozó kimutatásával vagy egyértelmű klinikai tünetekkel 635 betegben (31%) sikerült diagnózist megállapítani: 145 *Blastocystis hominis*-infekció, 59 lamblialis, 45 pyoderma, 49 rovarcsípés, 31 malária, 28 amoebiasis, 26 dengue láz, 22 cutan larva migrans, 17 bilharziásis, 15 húgyúti fertőzés, 12 shigellosis, 180 egyéb.

Többszörös diagnózist 47 betegben állítottak fel. A *Blastomyces hominis* és *G. lamblia* infekció szignifikánsan gyakoribb volt az Ázsiából érkezettekénél. A maláriások között 18 német turista, 13 afrikai bevándorló volt, közülük 10 szülőföldjét látogatta meg. Nyugat-Afrikában 20, kelet és középső részén 6, délen 3 járt. A 662 hasmenéses betegben 33%-ban sikerült kórokozót identifikálni (80 *Blastocystis hominis*, 46 *G. lamblia*, 17 *E. histolytica*, 6 *Schistosoma mansoni*, 10 *Shigella* sp., 10 *Cyclospora* sp., 7 *Cryptosporidium*, 7 *Dientameaba fragilis*, 0 *Campylobacter jejuni*, 5 *Salmonella* sp., 4 *Trichuris trichiura*, 2 *Y. enterocolitica*, 1 *Strongyloides stercoralis*, 1 hepatitis A). Vizes hasmenés volt a betegek 22%-ában, véres 4%-ukban. A *B. hominis* fertőzöttek közül 2 esetben volt véres a hasmenés. Két fő kórokozót izoláltak 15 betegben, közülük 9-ben *B. hominis* volt az egyik patogén, 4 esetben *G. lamblia*-val együtt. 445 betegben (67%) nem sikerült kórokozót izolálni.

Maláriaprofilaxisról 1871 beteg nyilatkozott, közülük 498 alkalmazott profilaxist [mefloquin 15,3%, chloroquin + proguanil 5,7%, chloroquin 3,2%, proguanil 0,5%, Doxycyclin 0,3%, homeopátiás készítmény 0,6% (sic!), egyéb anyag 0,9%]. 1453 beteg utazott olyan területre, ahol a WHO profilaxist javasol. Az Afrikában járt 520 beteg 52,9%-a, az Ázsiába utazott 601 főből 24,5%, míg a Közép- és Dél-Amerikában megfordult betegek 20%-a alkalmazott profilaxist. Afrikába hazalátogatók közül 33% vég-

zett profilaxist, közülük 1 chloroquint és 1 chloroquint + proguanilt szedő betegedett meg. A WHO javaslatának megfelelő volt a profilaxis az Afrikába utazók 48,2%-ában, az Ázsiába látogatók 22,5%-ában.

A felmérések azt mutatják, hogy a trópusi utazók 20,50%-a szenved erősebb egészségkárosodást az utazás alatt vagy után, 5% fordul a meglátogatott területen orvoshoz, 0,4% kerül kórházba. A különböző német szakintézetekben évente több, mint 30 000 hazatérő jelentkezik. A szerzők anyagában a konzultáció leggyakoribb oka: 33%-ban hasmenés, 17%-ban láz, 14%-ban bőrelváltozás volt. Beteganyaguk szelektált, a jelentős panaszokkal rendelkezőket foglalta magában, így az eredmények eltérhetnek más német intézetek adataitól.

Hasmenés jelentkezésének kockázata kéthetes utazás során 10–40%, de az úticéltől függően magasabb is lehet. A szerzők betegek 33%-ában mutattak ki kórokozót. A betegek egy részét háziorvosa negatív bakteriológiai vizsgálat ismeretében küldte. Más, kisebb betegszámot felőlelő vizsgálatban magasabb arányban találtak kórokozót, ami a szélesebb körű diagnosztikával függhet össze. Tartós hasmenés esetén elsősorban *G. lamblia*-ra gondoltak, ami a betegek 1/4-énél igazolódott, szignifikánsan gyakrabban a hosszabb idejű, indiai és nyugat-afrikai utazásoknál. Bilharziásiban szenvedő betegek többsége Afrikában járt. Más német vizsgálat 40 betege közül 95% fertőződött Afrikában édesvízi rekreációs tevékenység során (fürdés, búvárkodás, csónakázás). Utazókban a bilharziás ritka, a diagnózis sokszor képlekedik, a lehetséges infekciós területekre kell felhívni a figyelmet [Volta és Nieger torkolatai, Dogon-terület Nyugat-Afrikában, Malaw (Nyasza) tó, Zambézi]. Az utazás során vizsgált hasmenéses betegek több mint 60%-ában *Salmonella*, *Shigella*, enterotoxikus *E. coli* speciesteket mutattak ki. A szerzők anyagában már csak néhány esetben volt bakteriális infekció igazolható, a betegek egy részében a kórokozó már eliminálódott. Az 1980-as évek végétől több közlemény utal arra, hogy a *Blastocystis hominis* hasmenést okozhat. Betegek 12%-ában ez volt az egyedüli kórokozó. Más német vizs-

gálatokban utazás utáni hasmenéses betegekben 15%-ban, tünetmentesekben 6%-ban izolálták. Kezelés tartós hasmenés esetén, más kórokozó hiányába jön szóba [Ref.: *Anekdotikus adatok metronidazollal*].

A láz miatt jelentkező betegek 27%-ában tudtak diagnózist felállítani. A maláriások közül 26 Nyugat-Afrikában, 5 Közép- és Kelet-Afrikában járt. Nyugat-Afrika egyes országaiban profilaxis nélkül a maláriarizikó egyhónapos utazásnál 2%-ig terjed. A hazalátogató, Németországban már hosszabb ideje élő és maláriát akvirált afrikaiak 2/3-a nem alkalmazott profilaxist, csupán 13% követte a WHO ajánlását. Sem a megbetegedettek, sem német orvosai nem gondoltak arra, hogy a gyermekkorban szerzett immunitás maláriamentes területen néhány hónapos tartózkodás után elvész. Az importált és jelentős maláriaesetek száma Németországban az utóbbi 10 évben 800–1000/év. Közülük 61% nem alkalmazott profilaxist, gyakori ok az inadekvát gyógyszeresedés, amiben a elmaradt vagy nem megfelelő utazást tanácsadás is szerepet játszik. Egyik holland vizsgálatban az adekvát tanácsadásban részesült utazók csupán 60%-a alkalmazta rendszeresen az ajánlott profilaxist.

Dél-Amerikában fertőződött a 26 dengue lázban megbetegedettek többsége. Más vizsgálatban az endémiás területen rövid idő után láz, fejfájás miatt vizsgált betegek 8%-ában diagnosztizáltak dengue lázat. Kockázatát alulbecsülik, mivel a tünetek az utazás során jelentkeznek, és a kórképet nem diagnosztizálják.

Víszonylag gyakori, többnyire kétsőn felismert és kezelt bőrfekció a larva migrans cutanea szindróma, amely a bőrtünetekkel jelentkezők 95%-ában észlelhet. Többségében az *Ancylostoma brasiliense* és *A. caninum* a felelős. Az ember a lárvák számára téves gazda, nem tudnak tovább fejlődni és végül elpusztulnak. Mozgásuk során papulusos elváltozások és erős bőrvizketés jelentkeznek. A szerzők 4 bőrléshmaniasis diagnosztizáltak. Németországban 2001-ben 23 esetet jelentettek, amit az utazók Közép- és Dél-Amerikában, Malorcán, Máltán, a spanyol tengerparton, Törökországban, Egyiptomban és Kenyában akviráltak.

Összefoglalás: bár az esetek többségében az utazás során jelentkező betegség spontán elmúlik, kezdettől fogva mérlegelni kell a diagnózis képlekedése miatt súlyos lefolyásúvá váló fertőző betegségeket. Láz és megfelelő utazási anamnézis esetén a maláriadiagnosztikát kell haladéktalanul elvégezni. Haemorrhagiás kép és/vagy máj- és vesefunkciós zavar esetén haemorrhagiás lázra kell gondolni, és az illetékes intézménnyel fel kell venni a kapcsolatot. A malária kizárása után a bázis laboratóriumi vizsgálatok, vércultúra, széklet-, vizelettenyésztés, mellkas-röntgenvizsgálat, EKG, szonográfia következnek. Ha ezek a vizsgálatok nem tisztázzák a diagnózist, akkor trópusi betegségeken jártas szakembernek kell bemutatni a beteget, súlyos klinikai kép esetén intézeti felvétel szükséges.

Hasmenés esetén az enteropatogén baktériumok és paraziták vizsgálatát kell elindítani. A parazitológiai vizsgálatnál fontos, hogy a székletminta friss, a laboratórium speciális vizsgálatokra alkalmas legyen. Perzisztáló panasz esetén a vizsgálatok ismétlése szükséges. [Ref.: *Ha egy nagy tradíciójú folyóirat ilyen alapismereteket hangsúlyoz, akkor ezek feltehetően Németországban nem maguktól értetődőek.*]

A közlemény demonstrálja, hogy az utazók maláriaprofilaxisa hiányos, a helyzet javításához az orvosok, gyógyszerészek, utazási irodák összehangolt erőfeszítése szükséges. A német lakosság gyakoribb utazásai [Ref.: *a magyaroké is*] a trópusi betegségeken járatos szakemberek és a háziorvosok növekvő ilyen irányú igénybevételét vetíti előre.

[Ref.: *A szülőföldjükre hazalátogató bevándorlók maláriával szembeni immunitásának megszűnésére a közelmúltban hívta fel a figyelmet Dobi Sándor dr. és Ali Abdurahmann dr.: Afrikában felmőtt egyének – hosszabb európai tartózkodást követően – hazautazáskor fellépő maláriája. Orv. Hetil. 2002, 143, 2043. A közlemény nem említi az endémiás területre utazók védőoltásának fontosságát (sárgaláz, hepatitis stb.), és az egyszerű étkezési tanácsot, amely az enterális fertőzést előzheti meg: „főzd, süsd, hámozd meg, vagy felejtse el, palackozott italt igyál és palackos vízzel moss fogat!”]*

Bíró László dr.

„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

A Dr. Rozgonyi Ferenc egyetemi tanár által vezetett **Semmelweis Egyetem, Orvosi Mikrobiológiai Intézet, Központi Klinikai Mikrobiológiai Diagnosztikai Laboratórium**ban 2002. évvel bezárólag megvalósított „Új nemzetközi standardok, biotechnológiai, molekuláris genetikai, informatikai és logisztikai rendszerek alkalmazása a fertőzések diagnosztikájában” innovációt 2003-ban a XI. Magyar Innovációs Nagydíj Pályázat bírálóbizottsága jelentősnek minősítette és elismerő oklevélben részesítette.

Budapesten a József körúton *felhőt háziorvosi praxisjog* váratlan elhalálása miatt eladó.

Telefon: 466-9234
(06-20) 951-8090
(06-30) 600-9743

Meghívó

A **Veszprémi Akadémiai Bizottság Gastroenterológiai Munkabizottsága** és a **Pécsi Akadémiai Bizottság Immunológiai és Transzplantációs Munkabizottsága** „A hepatológia aktuális kérdései” címmel tudományos ülést szervez.

Időpont: 2003. október 11. (szombat) 9 óra

Helyszín: Technika Háza
Székesfehérvár, Rákóczi u. 25.

Elnök: Dr. Rácz István
Dr. Pár Alajos

Előadások:

A májbetegségek patogenezisének új szemlélete

Prof. Dr. Schaff Zsuzsa

A hepatitis vírusok genetikája és diagnosztikája

Dr. Gervain Judit

A krónikus vírushepatitisek terápiaja

Dr. Pár Alajos

Képző eljárások a hepatológiai gyakorlatban

Dr. Battyányi István

Az endoscopia jelentősége májbetegségekben

Dr. Rácz István

Nyelőcső varix vérzések kezelése

Dr. Pécsi Gyula

Primer májtumorok sebészete

Dr. Kalmár Nagy Károly

Metasztitikus májdaganatok

Dr. Oláh Attila

Háziasszony: Dr. Gervain Judit

Fax: (06-22) 340-464

Meghívó

a **Fiatall Allergológusok és Klinikai Immunológusok Ötödik Fórumára**

Időpont: 2003. szeptember 25. (csütörtök) 10⁰⁰–14³⁰

Helyszín: a Magyar Tudományos Akadémia Budavári Kongresszusi Központja (1014 Budapest, Országház u. 28.)

Részvételi díj: 2000 Ft

Akkreditált továbbképző tanfolyam, amelyet a helyszínen vizsga követ (továbbképzési pontérték: 10).

További információk:

– Dr. Kadocsa Edit (szervező), SZTE-ÁOK Fül-, Orr-, Gégészeti Klinika

Tel: (62) 545-317,

e-mail: kadocsa@freemail.hu

– MAKIT Iroda

Tel./Fax: 335-0915, e-mail: nekamkr.allergy@mail.datanet.hu

Részletes program

10⁰⁰–10¹⁰ Bevezető: Nékám Kristóf

Üléselnökök: Hirschberg Andor, Kadocsa Edit, Jókúti Adrienn

10¹⁰–10⁵⁰ Paul van Cauwenberge (University of Ghent Department of ORL): Up-to-date and cost-effective diagnostic procedures in oto-rhino-laryngology. The competence of the ORL specialist in allergology.

10⁵⁰–11⁰⁵ Vóna Ida: Tévedések a rhinitis allergica diagnosztikájában

11⁰⁵–11²⁵ Polony István, Polony Gábor, Hevesi Ákos: Krónikus rhinológiai tünetek és ami a háttérben van...

11²⁵–12¹⁰ Kerekasztal-beszélgetés: Az alapellátás és a különböző szakorvosok kooperatív kompetenciájáról az allergiás felső légúti megbetegedések ellátásában

Moderátor: Z. Szabó László

Résztevők: Becka Éva, Dobozy Attila, Magyar Pál, Mezei Györgyi, Tóta Julianna

Vita, hozzászólások

12¹⁰–12³⁰ Kávészünet

Üléselnökök: Szemere Pál, Tóta Julianna, Farkas Henrietta

12³⁰–12⁵⁰ Ablonczy Mária: Gyermekkori felső légúti idült gyulladások és a GORB

12⁵⁰–13¹⁰ Kadocsa Edit, Pokorny Gyula: Az autoimmun-betegségek rhinológiai tünetei

13⁰⁰–13¹⁵ Tóta Julianna: Az orrpolyposis klinikai vonatkozásai

13¹⁵–13³⁵ Hirschberg Andor, Darvas Zsuzsa, Jókúti Adrienn: IL-5, TGF-beta és IgE molekula az orrpolyposis patogenezisében

13³⁵–13⁵⁵ Jókúti Adrienn, Hirschberg Andor, Darvas Zsuzsa: Hisztamin metabolizmus orrpolyposisban

Vita, hozzászólások

13⁵⁵–14¹⁵ Írásbeli tesztvizsga, zárás

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

A **Fővárosi Madarász utcai Gyermekkorház – Rendelőintézet** (1131 Budapest, Madarász u. 22–24.) **radiológus szakorvost** keres.

Jelentkezni Dr. Újváry Mariannál, a Röntgen Osztály főorvosánál lehet a 450-3748 telefonszámon.

Az **MH Központi Honvédkórház** parancsnoka munkatársat keres a

Vérellátó Osztály adjunktusi státuszára az alábbiak szerint.

Az állás betöltésének feltétele: transzfúziológiai szakvizsga, illetve szakvizsgára jelentkezés.

Előnyt jelent angol nyelvvizsga.

Jelentkezni az MH Központi Honvédkórház Humán Osztályán lehet.

Cím: 1134 Budapest, Róbert K. krt. 44. Tel: 350-0611/1155 mellék

A **Fővárosi Önkormányzat Károlyi Sándor Kórház és Rendelőintézet** (1041 Budapest, Nyár utca 103.) kórházi orvos-igazgatója állást hirdet az intézet **Radiológiai Osztályára** **szakorvos vagy szakvizsga előtt álló orvos** részére, változó munkahelyre.

Jelentkezés:

Dr. Csemniczky Katalin osztályvezető főorvosnál (tel: 369-2111).

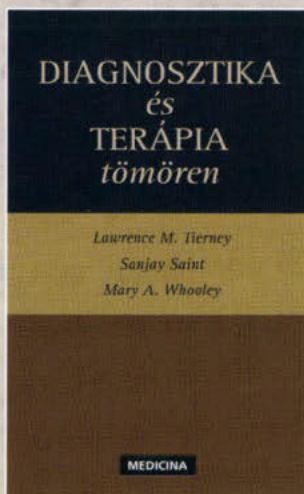
A MEDICINA KÖNYVKIADÓ könyveiből

Cecil G. Helman

Kultúra, egészség és betegség

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

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



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

Diagnosztika és terápia tömören

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

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

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

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

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



MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

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

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

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

SIMVOR

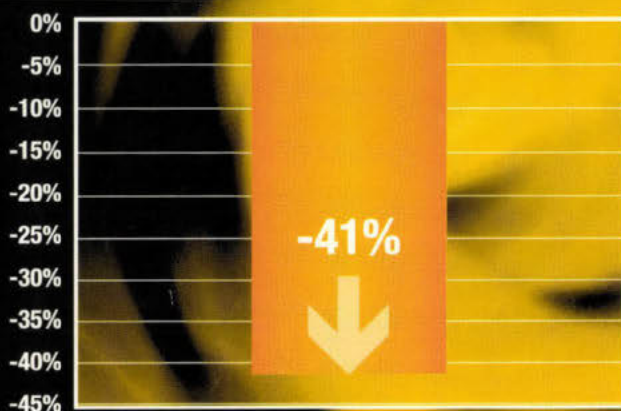
simvastatin

90%-OS
TÁMOGATÁS

ELÉRHETŐ CÉLOK MÉG ELÉRHETŐBB ÁRON

SIMVOR 40 mg

LDL-koleszterinszint**



Ft

Térítési díj*



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

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

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

HANDÁGY



MÉDICO

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

* A betegek által fizetett díj különbsége a 40 mg-os Simvor korábbi és 90%-os támogatása esetén (Magyar Közlöny, 2003. augusztus 14.).

** Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D: Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). Am J Cardiol. 1998; 81: 582-587.

*** A beteg által fizetendő térítési díj (Magyar Közlöny, 2003. augusztus 14., 96. szám, 121/2003. (VIII.14) Korm. rendelet).

ORVOSI HETILAP

A l a p í t v á 1 8 5 7 - b e n

144. évfolyam, 39. szám

2003. szeptember 28.

560 Ft

Tenascin-C vizsgálata humán emlőtumorokban 1901

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

Megelőzhető-e a 2-es típusú diabetes mellitus? 1909

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Erozív polyarthrit is agammaglobulinaemiás betegnél.

A primer immundeficiens állapotok reumatológiai vonatkozásai 1919

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Az alsó végtagi Doppler-index összefüggése az áramlásmediált

vasodilatációval és a coronariabetegség kiterjedésével 1925

A DIAGNOSZTIKA KÉRDÉSEI

Dementia szindrómák szűrése: a 7 perces teszt magyarországi alkalmazása 1929

MINDENNAPOK GYAKORLATA

Krónikus vénás elégtelenség 1941

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 1945

LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ 1949

HÍREK 1951



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA



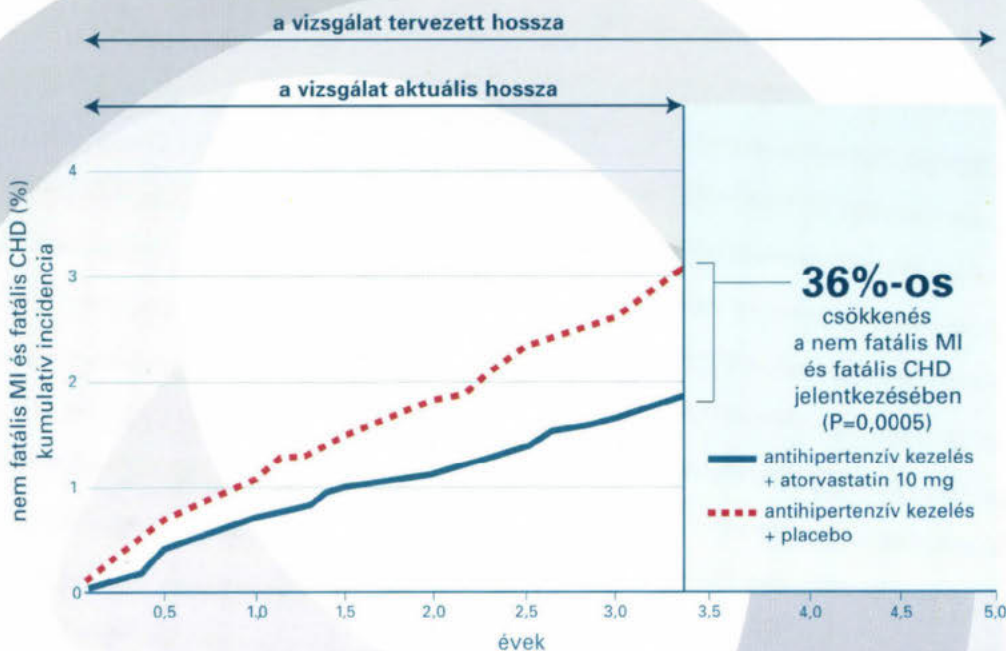
MÉRFÖLDKŐ JELENTŐSÉGŰ ÚJ STATINVIZSGÁLAT¹: A LIPIDCSÖKKENTŐ ÁG EREDMÉNYE



SORTIS
atorvastatin calcium
tablets

10 mg atorvastatin szignifikánsan csökkentette a CV-eseményeket

A nem fatális MI és fatális CHD kiemelkedően szignifikáns csökkenése a vizsgálat korai lezárását eredményezte¹



A fatális és a nem fatális stroke szignifikánsan, 27%-kal csökkent már a vizsgálat 3,3 éve után¹

A CV-események szignifikáns csökkenése, függetlenül a kiinduló TC-értékektől¹: a CV-előnyök következetesen jelentkeztek a betegekben, 5,6 mmol/l TC-érték felett vagy alatt egyaránt

Bizonyított előnyök egyedülálló betegpopulációban¹: a vizsgálatban részt vevő 10 342 beteget hipertónia miatt (célértékig) kezelték, koleszterinszintjük normális vagy enyhén emelkedett volt (TC-szint ≤6,5 mmol/l)

Rövidített alkalmazási előírás
Sortis 10 mg, ill. 20 mg, ill. 40 mg filmtabletta

ATC: C10AA05

Hatóanyag: 10 mg, ill. 20 mg, ill. 40 mg atorvastatinum (atorvastatin-kalcium formájában) filmtablettákban. **Javallatok:** A diéta kiegészítéseként az emelkedett összkoleszterin-, LDL-koleszterin-, apolipoprotein-B és triglicerid-szint csökkentése, primer hiperkoleszterinemiában, beleértve a familiaris hyperkoleszterinaemiát (heterozigóta forma) és kevert hiperlipidaemiában (Fredrickson szerint IIIa és IV típus), ha a diéta és egyéb: nem gyógyszeres beavatkozások nem hoznak eredményt. **Hemizigóta:** familiaris hiperkoleszterinaemiás betegek összkoleszterin- és LDL-koleszterin-szint csökkentésének kezelésére alkalmazható. **Ellenjavallatok:** Túlzott érzékenység, aktív májbetegség vagy a székumtranszaminázok szintje emelkedése a normális érték háromszorosa fölé; myopathia, terhesség, szoptatás, fogamzóképes korban a terhesség ellen nem megfelelően védettek nők számára. **Adagolás:** Az atorvastatin alkalmazása előtt a betegeknek a szokásos lipidcsökkentő diétát kell előírni, és azt az atorvastatin kezelés ideje alatt is folytatni kell. A szokásos kezdőadag napi 1-szer 10 mg atorvastatin. Az adagolást egyedileg, a kiindulási LDL-koleszterin szint, a kezelés célja és a beteg reakciója alapján kell módosítani. Az adagolást 4 hetes vagy nagyobb időközönként indokolt a klinikai képek megfelelően módosítani. **A maximális napi adag:** 1-szer 80 mg. A gyógyszert bármely napszakban, étkezéstől függetlenül be lehet venni. Beszűkült vesefunkciójú betegek Sortis-kezelése során a plazmakoncentráció vagy a lipidekre kifejtett hatás nem változik. Az adag módosítása így nem szükséges. **Mellékhatások:** Általában jól tűrhető, a mellékhatások többnyire enyhék és átmenetes jellegűek. A leggyakoribb mellékhatások (1 % vagy több mint 1 %): székrekedés, puffadás, emésztési zavarok, hasfájás, fejfájás, émelygés, myalgia, asthenia, hasmenés és álmatlanság. Klinikai jelentőségű székumtranszamináz emelkedést több, mint a normális érték felső határának 3-szorosára a Sortis-szal kezelt betegek 0,8 %-ában mértek.

A Sortis felírása előtt kérjük tanulmányozza a részletes alkalmazási előíratot! Az ASCOT vizsgálat bekerülése az alkalmazási előírta folyamatban van.

1. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al, for the ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:1149-1158.

2. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al, for the ASCOT investigators. Rationale, design, methods and baseline demography of participants of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *J Hypertens*. 2001;19:1139-1147.

CV: cardiovascularis; MI: szívinfarktus; CHD: coronaria eredetű szívbetegség; TC: összkoleszterin

A szérum kreatininfoszfoforiláz (CPK) aktivitás emelkedését (a normális tartomány felső értékének 3-szorosát meghaladó mértékben) a klinikai vizsgálatok során a betegek 2,5 %-ában észlelték. A normális felső határát több mint 10-szeresen meghaladó értéket a Sortis-szal kezelt betegek 0,4 %-ában észlelték. Ezen betegek 0,1 %-a számolt be izomfájdalmáról, az izomzat érzékenységéről vagy gyengeségről. **Gyógyszerkölcsönhatások:** Az atorvastatin, az ciklosporin, fibrátok, makrolid antibiotikumok, ideértve az eritromicint is, az azol-típusú szimultikumok vagy nikotinsavszármazékok (nicotin) együttes adása növeli a myopathia kifejlődésének kockázatát, melyhez ritka esetekben rhabdomyolysis, ill. a myoglobinuria következményeként - veseelégtelenség csatlakozik. Sortis és warfarin egyidejű bevétele a kezelés első napjain a prothrombinidő kismértékű csökkenését eredményezte, ami 15 nap alatt normalizálódott. **Figyelmeztetés:** A kezelés kezdetekor és az után is szabályos időközönként kell végezni a májfunkciós próbakat. Ha az ALT vagy AST érték tartósan meghaladja a normális érték háromszorosát, ajánlatos a Sortis adagját csökkenteni vagy a kezelést abbahagyni. Atorvastatin-kezelés alatt álló betegekben megfigyeltek szívűdyméymes myalgát, izomgörcsöket. Meg kell szüntetni az atorvastatin-kezelést, ha a CPK-aktivitás jelentősen emelkedik, vagy ha myopathiát lehet gyanítani. Myopathiára utaló tünetek esetén ellenőrizni kell a CPK-aktivitást a vérében. Ha ez hosszabb ideig áll jelentősen emelkedett maradj (CPK nagyobb, mint a felső határérték tízszeresén), javasolt az adag csökkentése vagy az atorvastatin-kezelés abbahagyása. A Sortis ellenjavallt terhesség és szoptatás alatt.

Megjegyzés: csak vényre adható ki.
Csomagolás: 30 db 10 mg, 20 mg, 40 mg filmtabletta.

További információ: ld. részletes alkalmazási előírat.

Alkalmazási előírás OGYI-eng. száma: 15870/41/01



Pfizer Kft.
Alkotás u. 53. MOM Park „F” Épület
1123 Budapest, Hungary
1384 Budapest, Pf. 735

ORVOSI HETILAP

144. évfolyam 39. szám – 2003. szeptember 28.



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 Gézné dr., Incze Ferenc dr., Lengyel Gabriella dr., Pár Alajos dr., Szállási Árpád dr.,
Tolnay Edina dr. és Vértes László dr.

Rovatgondozó munkatársak • Column care coworkers

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

Nemzetközi Tanácsadó Testület • International Advisory Board

Elnök • President

G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

G. Ács dr. (New York), M. Classen dr. (München), H. Falk dr. (Freiburg), P. Ferenci dr. (Wien),
P. G. Forbath dr. (Torontó), M. R. Graczynski dr. (Warsaw), M. Hahn dr. (Erlangen), L. Ifly 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 39. szám – 2003. szeptember 28

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

September 28., 2003. Volume 144. No. 39.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

Tenascin-C vizsgálata humán emlőtumorokban
Tőkés Anna-Mária dr., Kulka Janina dr. 1901

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

Megelőzhető-e a 2-es típusú diabetes mellitus?
Jermendy György dr. 1909

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Erozív polyarthritisz agammaglobulinaemiás betegnél.
A primer immundeficiens állapotok reumatológiai
vonatkozásai
Mihola Dóra dr., Frint Balázs dr., Balogh Zsolt dr. 1919

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Az alsó végtagi Doppler-index összefüggése
az áramlásmediált vasodilatációval
és a coronariabetegség kiterjedésével
Vértes András dr., Káli András dr. 1925

A DIAGNOSZTIKA KÉRDÉSEI

Dementia szindrómák szűrése:
a 7 perces teszt magyarországi alkalmazása
Kálmán János dr., Boda Krisztina dr.,
Bende Zsuzsanna, Janka Zoltán dr. 1929

MINDENNAPOK GYAKORLATA

Krónikus vénás elégtelenség
Sándor Tamás dr. 1941

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK

1945

LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ

1949

HÍREK

1951

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

1952

Human tenascin-C expression in breast tumors
Tőkés, A. M., Kulka, J. 1901

REVIEW ARTICLES

Can type 2 diabetes mellitus be considered
as a preventable disease?
Jermendy, Gy. 1909

CLINICAL STUDIES

Agammaglobulinaemic patient
with erosive polyarthritisz. Primary immunodeficiency
diseases with rheumatic manifestations
Mihola, D., Frint, B., Balogh, Z. 1919

ORIGINAL ARTICLES

Correlation between ankle-brachial
Doppler index and flow mediated vasodilatation
Vértes, A., Káli, A. 1925

QUESTIONS OF DIAGNOSTICS

Screening for dementia syndromes:
Hungarian experiences with the 7 Minute Test
Kálmán, J., Boda, K., Bende, Zs., Janka, Z. 1929

EVERYDAY PRAXIS

Treatment of chronic venous insufficiency
Sándor, T. 1941

FROM THE LITERATURE

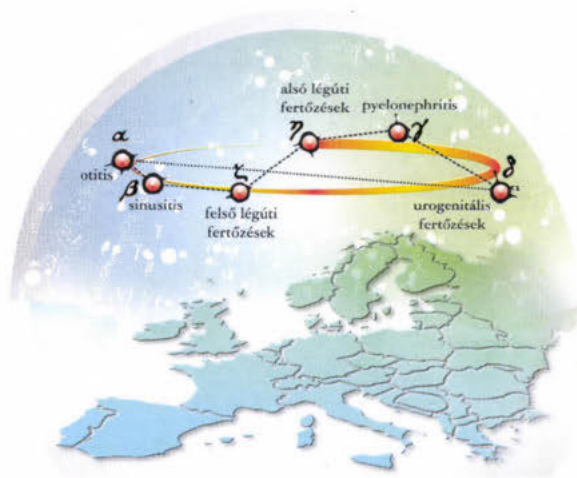
1945

LETTERS TO THE EDITOR

1949

NEWS

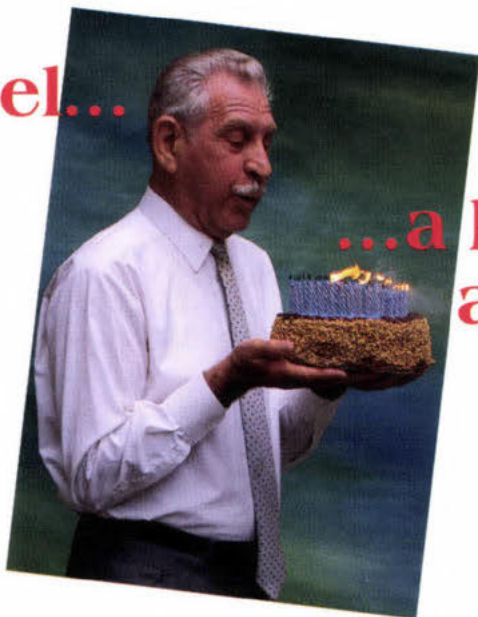
1951



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

**Európa kedvelt
 cephalosporinja**

Fújja el...



**...a krónikus bronchitis
 akut exacerbációját!**

•
 kiemelkedő aktivitás a *Haemophilus influenzae* ellen

•
 gyógyszerinterakció nem ismert

•
 napi egyszeri adagolás



RICHTER GEDEON RT.

Fujisawa

1103 Budapest, Gyömrői út 19–21.

Operatív Marketing Osztály: 431-4010 Orvostudományi Főosztály: 431-5773

További részletes információt az alkalmazási előírás tartalmaz.

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 útműtató gondos tanulmányozása és a kéziratnak az abban foglaltak szerinti elkészítése meggyorsítja a kéziratok szerkesztőségi feldolgozását.

Kéziratok: A kéziratokat magyar nyelven kell beküldeni gépfűrással, 2-es sorközrel a lap egy oldalán gépelve. Valamennyi szerzőnek rendelkeznie kell egy kéziratpéldánnyal arra az esetre, ha a szerkesztőségbe küldött példány elveszne. A tudományos közleményeket elektronikus formában is el kell juttatni a szerkesztőségbe. Az illusztrációkat (számítógéppel rajozt 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 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 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.

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 ecetszámmal az értékek törteként 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 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”) frandó. 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 műtétrel 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.

Ortoográfia. 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 útműtátnak.

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.

Tenascin-C vizsgálata humán emlőtumorokban

Tökés Anna-Mária dr. és Kulka Janina dr.

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

Bevezetés: Emlőtumorokban leírták olyan extracelluláris mátrix fehérjék felszaporodását, melyek főleg embrionális kötőszövetben találhatóak, felnőtt szövetben elvértve, vagy patológiás körülmények között jelennek meg: ilyen a tenascin. A tenascin család tagjai közül a legtöbbet kutatott, ugyanakkor legtöbb ellentmondásos véleményt kiváltó fehérje a tenascin-C. A tenascin-C-ről feltételezik, hogy csökkenti a sejtheadhéziót, serkenti a sejtnvázit és a metasztázisok kialakulását, valamint szerepe lehet a patológiás érék képződésben. **Anyag és módszer:** A szerzők 62 elsődleges invazív ductalis emlőcarcinomát vizsgáltak, valamint annak a kérdésnek a megválaszolására, hogy prognosztikai értékű-e a tenascin-C-expresszió a recidívák kialakulásában, 20 beteg primer és lokális recidív vagy második emlőtumorát elemezték immunhisztokémiai módszerrel. Az újonnan képződött erek kimutatására CD31 ellenanyagot használtak. **Eredmények és következtetések:** A 62 vizsgált esetből 10, míg a 20 betegből 7 esetben volt tenascin-C pozitivitás a daganatos sejtekben. Az összes vizsgált esetből 5 esetben normális ductusok apicalis sejtrétegében volt kimutatható. Stromalis tenascin-C az invazív tumorokban változó mennyiségben minden esetben megfigyelhető volt. A tenascin-C jelenléte a daganatos fészkek epithelialis sejteiben és a széli részeken, a proliferáló ductusokban, daganatos fészkek körül, valamint a normális ductusok apicalis sejtrétegeiben és a ductalis in situ carcinomák körül, valamint a kötőszövetben arra utal, hogy a tenascin-C elősegítheti a daganatos sejtek migrációját, kiválását, habár a kis esetszámú vizsgálati anyagban nem volt kimutatható egyenes összefüggés a tenascin-C-expresszió és a recidívák kialakulása között. Vizsgálataikban megfigyelték, hogy a fokozott kötőszöveti tenascin-C-expresszió és az angiogenesis között összefüggés van. A tenascin-C-nek, mint kötőszöveti fehérjének szerepe lehet az angiogenesisben.

Kulcsszavak: tenascin, emlőtumor, angiogenesis

Human tenascin-C expression in breast tumors. Introduction: Increased amounts of extracellular matrix proteins have been described in breast tumours, which are normally present in embryonal connective tissue, in adults however, these occur only in pathological conditions: one of which is tenascin. Within the tenascin family the most examined and most controversial member is tenascin-C. It has been suggested that tenascin-C decreases cell adhesion, promotes invasion and metastases, and may play role in pathological angiogenesis. **Material and methods:** Authors investigated 62 primary breast carcinomas and in further 20 cases both the primary and the recurrent or second primary tumours were examined. In the latter group the main question was whether tenascin-C was of prognostic significance. The newly formed vessels were visualised using CD31 antibody. **Results and conclusions:** Tenascin-C positivity in the tumour cells was shown in the 10 of the 62 primary carcinomas and in 7 from the second group of cases (20 patients). Of all cases examined, in five specimens tenascin-C positivity was present in normal ductal epithelial cells. In variable amount, in the stroma of invasive tumours, tenascin-C was present in every case. The presence of tenascin-C within tumour cells, at the periphery and also in the stroma of tumours, within the proliferating ducts, around tumour cell nests and in situ carcinomas, furthermore, in the epithelial cells of normal ducts suggests that tenascin-C may promote detachment and migration of carcinoma cells. There was no correlation, however, between tenascin-C expression and the occurrence of recurrences in this small group. Correlation was found between increased stromal tenascin-C expression and angiogenesis. Authors conclude that tenascin-C might have a role in angiogenesis.

Key words: tenascin, breast carcinoma, angiogenesis

Az extracelluláris mátrix (ECM) komponenseinek előfordulása és azok jelentősége a humán embrionális és érett szövetekben, valamint számos kóros folyamatban intenzív kutatás tárgya. Egyes daganatokban (hasnyálmirigy, gyomor, emlő) a kötőszövet mennyisége elérheti a 90%-ot is (9). A daganatos stroma nagymértékben eltér a normális szövetben megfigyeltékhez képest. A daganatszövet ezt újon-

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Rövidítések: TN-C = tenascin-C; ECM = extracelluláris mátrix; EGF = epidermalis növekedési faktor (epidermal growth factor); FGF = fibroblast növekedési faktor (fibroblast growth factor); TNF = tumornekrózis faktor, TGF = transzformáló növekedési faktor (transforming growth factor)

nan szintetizálja vagy termelteti a nem tumoros kötőszöveti sejtekkel. Feltételezések szerint a stroma termelése a tumorsejtek genetikusan kontrollja alatt áll, és a tumorprogresszió elősegítése a cél. Bizonyos változások jellegzetesek lehetnek egy tumortípusra. Számos daganat esetében leírták a mátrixreceptorok sejt felszínről való eltűnését. Emlőtumorokban az integrinreceptor-expresszió, vastagbélrákban a fibronectin receptor eltűnését figyelték meg (14).

A megváltozott összetételű ECM teljesen más szignálok eljutását teszi lehetővé a tumorsejtek felé.

Emlőtumorokban megfigyelték többek között olyan ECM fehérjék felszaporodását, melyek főleg embrionális kötőszövetben találhatóak, ilyen a tenascin (11). A tenascin az ECM sajátos felépítésű hexamer glikoprotein természetű makromolekulája.

A hexamer hat egyforma „karját” egy ún. centrális csomó fogja össze N-terminális végükön diszulfidhidakkal. Innen származik a molekula másik gyakran használt elnevezése: hexabrachion (10). A karok alapvetően háromféle – részben ismétlődő – domént tartalmaznak. A fibronectin III doménok száma változhat a tenascin szubtypusnak (tenascin-C, tenascin-R, tenascin-X, tenascin-Y, tenascin-W) megfelelően, valamint ugyanazon szubtypuson belül is (7, 43). Jelen pillanatig kevés adat áll rendelkezésre a tenascin szubtypusokról és in vivo betöltött szerepükről. A „centrális csomóhoz” legközelebb EGF-szerű szekvenciák ismétlődnek, a számuk $14\frac{1}{2}$ (3). Ez a fragmentum felelős az antiadhezív tulajdonságokért (35). Ettől distalisan 8–16 III-as típusú fibronectin-szerű egységek ismétlődnek. Ezeknek adhéziós természete van: RGD-dependens módon, de részben másként is kötődnek integrinokhoz (4, 23). A C-terminális végén egy fibrinogén-szerű globuláris szerkezetű domén található, mely adhéziós és hemagglutinogén sajátságokat hordoz (23).

A tenascin-R jelenlétét figyelték meg oligodendroglia-sejtekben, valamint a központi idegrendszer neuronjaiban. Csirkeembrióban immunhisztokémiai módszerrel kimutatták jelenlétét a motorikus neuronok körül (7). A tenascin-X magzati szövetekben, főleg herében, szív- és simaizomban mutatható ki (7, 5). A tenascin-W a tenascincsalád legújabbban felfedezett tagja. Halakon végzett kísérletek a tenascin-W jelenlétét és szerepét igazolták a csontváz kialakulásában (43). A legtöbbet kutatott tenascin szubtypus a tenascin-C (TN-C)

Jelenlegi kutatások több TN-C izotípusról számolnak be, a III-as típusú fibronectin egységek számától függően. Ezek molekulásúlya 190 és 330 kDa között lehet. Az eddig ismert TN-C 8 állandó III típusú fibronectin szekvenciát tartalmazott. Adicionális szekvenciákat írtak le, melyek száma változhat, és amelyek megismerése közelebb vihet a TN-C hatásának a tisztázásához (1).

A TN-C szerepe még nem tisztázott maradéktalanul, és az sem ismert még teljesen, hogy mely izoformáknak van biológiai jelentősége (29). A molekula meghatározott időszakokban és lokalizációban nagy mennyiségben megtalálható az embrionális szövetekben, főként az organogenezis idején a fejlődő szerveket körülvevő denz mesenchymában. Felnőtt szövetekben csak korlátozottan fordul elő.

1. táblázat: A tenascin-C kísérleti úton igazolt legfontosabb hatásai (Chiquet-Ehrismann, 1990) (6)

Hemagglutináció
Neuron-glia adhéziós molekula
Növekedésserkentés
Fibronectin mátrixon a sejt-kitapadás és szétterülés gátlása sejt-kultúrában
Chondrogenesis elősegítése
Szükséges a kisagyi szemcsesejtek migrációjához
Velőlcsejtek migrációjának vezetése
Axonkinövés elősegítése
Epithelialis sejt-sejt kontaktus gátlása
Sejt-kultúrában a sejt-kitapadás elősegítése és a szétterülés gátlása
Antiadhéziós aktivitás
T-sejtek immunszuppressziója

A TN-C kísérletileg igazolt legfontosabb hatásait az 1. táblázat foglalja össze, amely egymásnak látszólag ellentmondó effektusokat tüntet fel. Az ellentmondások részben a molekula sajátos felépítésével magyarázhatók.

A daganatkutatásban elsősorban adhéziómoduláló, migrációt elősegítő hatása, valamint – az embrióban a hámstruktúrák növekedésénél megfigyeltekhez (10) – hasonlóan a hám eredetű daganatok epithelium-mesenchyma határán gyakran megfigyelhető jelentős expressziója keltette fel az érdeklődést. 1994-ben derült fény a tumorkutatás szempontjából is jelentős hatására: fibronectin jelenlétében synovialis fibroblastokban mátrixdegradáló enzimek (kollagenáz, gelatinázok, stromelysin) expresszióját indukálja (40).

Emlőtumorokban a különböző izotípusok előfordulásáról aránylag kevés adat áll rendelkezésünkre. Borsi és munkatársai azt találták, hogy normális emlőben a kisebb molekulású TN-C (190 kDa) volt nagyobb mennyiségben megfigyelhető, míg invazív emlőtumorban két izoforma (a 190 és a 330 kDa) volt kimutatható (3).

A fentiekben vázolt adatok alapján vizsgálataink három kérdés köré csoportosultak:

1. Milyen TN-C-expresszió figyelhető meg humán invazív emlőcarcinomákban a normális emlőszövethez képest, és milyen összefüggés figyelhető meg a TN-C és néhány ismert és vizsgált prognosztikai faktor között?

2. Létezik-e összefüggés a TN-C-expresszió és angiogenesis között?

3. Milyen különbségek figyelhetők meg TN-C-expresszió szempontjából a primer és recidív tumorok között, és van-e prognosztikai jelentősége a TN-C-nak a recidívák megjelenése szempontjából?

Anyag és módszer

Tenascin-C-expresszió primer emlőtumorokban

Kísérletünkben 62 invazív ductalis emlőcarcinoma TN-C-expresszióját vizsgáltuk immunhisztokémiai módszerrel, összehasonlítva ismert prognosztikai markerekkel, mint a sejtproliferációs marker Ki-67, p53, ösztrogénreceptor, DNS-ploiditás. A használt ellenanyagok a következők voltak: Tenascin – TN2 klón-immunogén: U251 glioma sejt-kultúrából (DAKO), p53 (DAKO), Ki-67 (DAKO), ösztrogénreceptor (Novocastra).

A 4%-os pufferolt formalinban fixált, paraffinba ágyazott anyagok antigénfeltárása a deparaffinálást követően pepszines emésztéssel (0,1%-0,01M HCl) 50 percig 37 °C-on történt. Ezt követően az endogén peroxidázt 4% H₂O₂-t tartalmazó metanollal blokkoltuk. Az ellenanyag specifikus kötődését PBS/1% bovin szérum albumin/0,05% Nazid-1 (PBS/BSA/ azid) inkubálással előztük meg (30 perc, 37 °C).

Az elsődleges ellenanyagot az alábbi hígításokban használtuk: DAKO 1:25 PBS/BSA/azidban hígítva. Az inkubálás 90 percet tartott, 37 °C-on.

A másodlagos ellenanyagot 1:20 hígításban alkalmaztuk, 30 percig szobahőn. A vizualizálás az avidin tormaper-

oxidáz vagy avidin alkalikus foszfatáz kötődése után (1:20 hígítás, 30 perc szobahőn) kromogénnel történt: peroxidáz enzim detektálás esetén a kromogén H₂O₂/DAB vagy 3-amino-9-etilkarbazol, míg alkalikus foszfatáz enzim detektálás esetében New Fuchsin volt.

Pozitív kontrollként humán tonsillát, míg negatív kontrollként nem immun nyúlserumot használtunk az elsődleges ellenanyagának megfelelő hígításban, illetve az elsődleges ellenanyaggal való inkubálást kihagytuk. A magfestés hematoxilinnal történt.

Tenascin-C és angiogenesis

A TN-C és angiogenesis közötti összefüggés kiderítésére ugyanazon tumorokat vizsgáltuk mint az 1. pontban, 8-invazív ductalis emlőcarcinomával bővítve az esetszámot. Az angiogenesis meghatározását CD31 ellenanyaggal végeztük 70 invazív ductalis emlőcarcinomában.

Az endothel kimutatására több primer ellenanyag ismert: VIII. faktor, CD34, CD31. A legérzékenyebbek a CD31 bizonyult, így kísérleteinkben ezt az ellenanyagot alkalmaztuk. A CD31 immunhisztokémiai reakcióhoz az antigénfeltárást mikrohullámú sütőben végeztük 3 × 5 percig a Vector cég által forgalmazott feltáróban. Az endogén peroxidáz blokkolás 0,3%-os hidrogén-peroxidral történt metanolban 10 percig. Az elsődleges CD31 ellenanyagot (BioGenex) 1:10 hígításban alkalmaztuk éjszakai inkubálással szobahőn.

A másodlagos ellenanyagot, valamint a streptavidinnel kombinált avidint 1:300 hígításban, 3 órán át szobahőn használtuk. Az immunreakció előhívását 20%-os 3,3'-diaminobenzidinnel, valamint 3-amino-9-etilkarbazollal végeztük 8–10 percig. A magfestés hematoxilinnal történt. Az értékelést Chalkley módszer szerint végeztük (12). A metszeteket 40-szeres nagyítással ketten elemeztük (konzultációs mikroszkóppal).

Minimum 10 látóteret tekintettünk át. A tumorokat alacsony, közepes és erősen erezett kategóriákba osztottuk, majd tumoros szöveten három leginkább pozitív területet jelöltünk ki és ezeken 25 random módon kiválasztott pontban megszámoltuk a CD31 pozitív sejteket. A 25 pontot úgy állítottuk be, hogy a lehető legtöbb fedjen pozitív sejteket. A számolásba mikroereket, egyedül álló endothelialis sejteket vettünk be. Minden metszetet ketten vizsgáltunk, és a három-három terület átlagát vettük be számításainkba.

Tenascin-C-expresszió primer, recidív és második tumorokban

Annak a kérdésnek a megválaszolására, hogy prognosztikai értékű-e a TN-C-expresszió a recidívák kialakulásában, 20 olyan beteg anyagát választottuk ki, ahol rendelkezésünkre állt a betegek primer és 1–10 év alatt kialakult lokális recidív, vagy második emlőtumora is. A vizsgált betegek életkora 37–86 (átlag 62) év között volt. Az esetek nagy százalékában a lokális recidívát 1–2 éven belül észlelték.

A TN-C-t a Tenascin-C-expresszió (4. old.) részben leírt immunhisztokémiai módszerrel mutattuk ki. Ebben a kísérletben a TN-C-expressziót vizsgáltuk, különös tekintettel az inváziós zónára és a daganatos sejtekre, majd az eredményeket összehasonlítottuk a helyi és távoli metasztázisok valamint a második és recidív emlőtumorok megjelenésével.

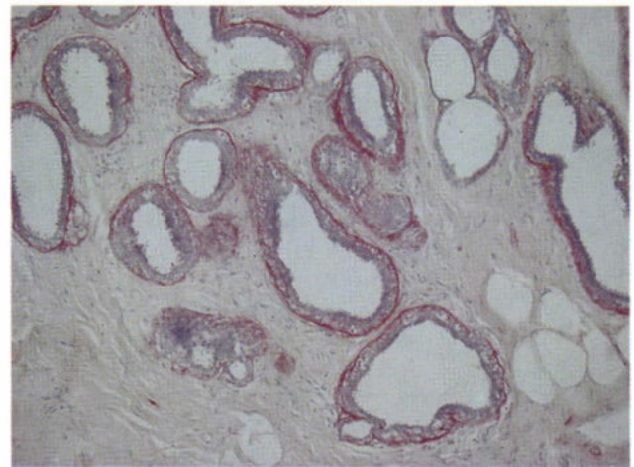
Más elemzett paraméterek az életkor, a tumor szövettani típusa, a hisztológiai grade és ha ismert, akkor a tumor nagysága voltak.

Eredmények

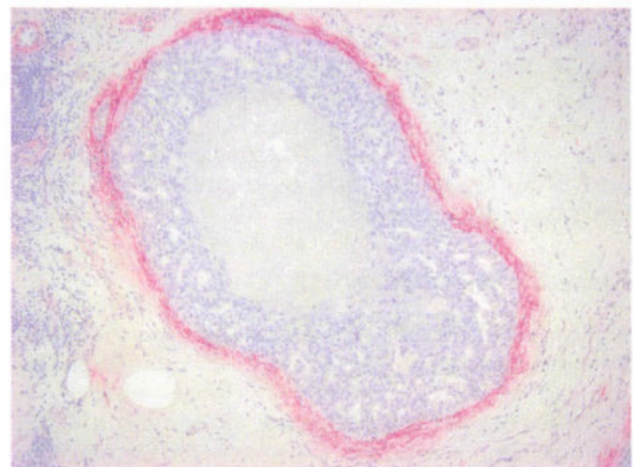
Tenascin-C expresszió primer emlőtumorokban

Kísérleteinkben a TN-C-expresszió kimutatható volt a daganatok körül található normális emlőszövetben, fibrocystás elváltozásokban, valamint az invazív ductalis emlőcarcinomák kötőszövetében, a tumorsejtekben és az erek falában.

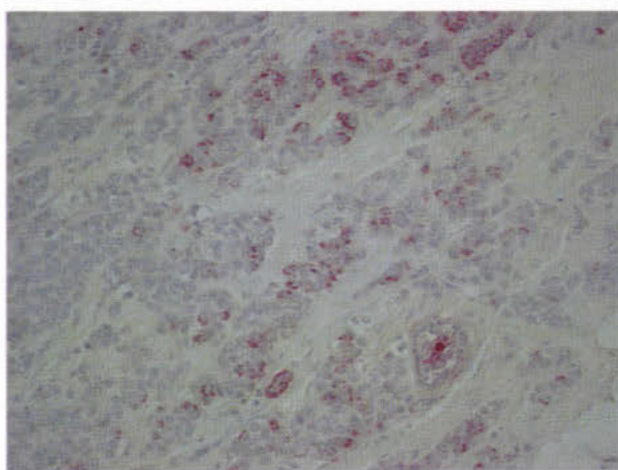
A nem tumoros emlőszövetben a TN-C-expressziót a ductusok bazálmembránjában figyeltük meg, míg az intra- és interlobularis stroma minden esetben negatív volt (1. ábra). Az in situ carcinomák esetében a TN-C-t az in situ komponens közvetlen közelében figyeltük meg (2. ábra). A TN-C daganatsejtekben való jelenlétéről ellentmondó vélemények jelentek meg. Kísérletünkben a 62 vizsgált esetből 10 esetben figyeltünk meg pozitív reakciót a tumorsejtekben. Egy esetben volt kiterjedt, csoportos reak-



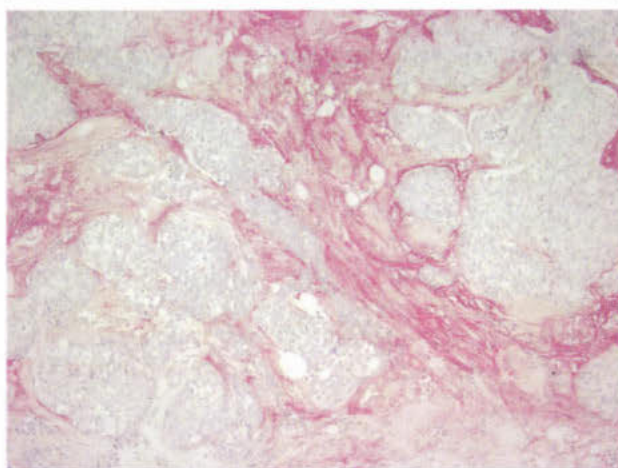
1. ábra: Emlő-fibrocystás elváltozás. Körülírt tenascin-C pozitívítás a ductusok bazálmembránjában. A kötőszöveti rész tenascin-C negatív. Kromogén – New Fuchsin 10×



2. ábra: Emlő – in situ carcinoma. Tenascin-C pozitívítás az in situ komponensben. Kromogén – New Fuchsin 20×



3. ábra: Emlő-invaszív ductalis carcinoma. Csoportosan, valamint szétszórtan elhelyezkedő tenascin-C pozitív epithelialis sejtek. Kromogén – New Fuchsin. 20x



4. ábra: Emlő-invaszív ductalis carcinoma. Kötőszöveti tenascin-C pozitívítás. Kromogén – New Fuchsin 10x

ció, míg 9 esetben elvéve, egy-egy daganatos sejten volt kimutatható TN-C pozitívítás (3. ábra). A TN-C stromális expressziója változó mennyiségben minden esetben megfigyelhető volt a carcinomákban (4. ábra). Saját beteganyagunkban gyenge korrelációt figyeltünk meg a Ki-67 pozitívítás és a stromális TN-C-expresszió között (38). Kísérletünkben nem volt megfigyelhető összefüggés a TN-C-expresszió és a ploiditás, S-fázis, valamint a TN-C p53, és ösztrogénreceptor között.

Tenascin-C és angiogenesis

A 70 vizsgált esetből 16 esetben alacsony (5–30%), 29 esetben közepes (30–60%) és 25 esetben magas (60–100%) TN-C-expressziót figyeltünk meg.

Az újonnan képződött erek kimutatására CD31 ellenanyagot használva, a legnagyobb számban jelölődő endothelsejtek a kötőszöveti stromában voltak megfigyelhetőek, míg a daganatos fészkekben ritkán és csak elvéve figyeltünk meg endothelsejte-

ket. Két vizsgáló által Chalkley-módszerrel kapott értékek átlagát használtuk számításainkban (12). Eseteinkben ez az érték 3–18 között volt.

A 70 tumort, figyelembe véve az átlagértékeket, gyengén (Chalkley-érték 3–6), közepesen (Chalkley-érték 6–12) és erősen (12–18) vascularizált kategóriákba osztottuk. Ennek függvényében 19 tumort a gyengén erezett (27,14%) 35 tumort a közepesen erezett (50%) és 16 tumort az erősen erezett (22,85%) kategóriába soroltunk.

Kísérleteinkben a magas TN-C-expresszió és angiogenesis között összefüggés volt megfigyelhető. (39).

Tenascin-C expresszió primer, recidív és második tumorokban

A 20 vizsgált esetből 14 esetben lokális recidíva jelent meg, míg 6 esetben második tumorként írták le a megjelenő emlődaganatot. Az átlagos betegkövetési idő 2,9 év (1–10 év). A 20 esetből 11 esetben volt ismert a nyirokcsomó státusz: 6 esetben érintettek voltak a nyirokcsomók is, 5 esetben nem. Összehasonlítva a tumor méretét és a TN-C-expressziót, nem volt megfigyelhető szignifikáns összefüggés. Nagyobb esetszám lenne szükséges biztosabb következtetésekhez. Nem volt megfigyelhető összefüggés a stromális TN-C-expresszió mennyisége és a recidív vagy második tumor megjelenése között. Érdekes észlelés, hogy 5 esetben láttunk TN-C pozitívítást ép ductusok apicalis sejtjeiben. Arról azonban nincsenek irodalmi adatok, hogy ezek a ductus-sejtek kezdenek el proliferálni, vagy sem.

A 20 primer emlőtumorból 7 esetben figyeltünk meg TN-C pozitívítást a daganatos sejtekben. A csoportosan megjelenő TN-C pozitív daganatsejtek a tumoros fészkek széli részén voltak megfigyelhetőek. A lobularis emlőcarcinomák nem mutattak TN-C pozitívítást. A primer és recidív emlőcarcinomák TN-C-expressziója között nem figyeltünk meg nagyfokú eltéréseket. A kisebb stromális TN-C-expresszió a recidívákban főleg a kötőszöveti komponens csökkenésével magyarázható.

Megbeszélés

Tenascin-C expresszió primer emlőtumorokban

In situ hibridizációs módszerrel kimutatták, hogy a TN-C a korai daganatos fészkekben jelenik meg és hogy ezek az mRNS pozitív sejtek gyakoribbak a daganatos fészkek széli részén (28, 46).

Irodalmi adatok szerint a TN-C a normális humán emlő ductusai és acinusai bazálmembránjának közvetlen közelében általánosan jelen van (26). Benignus és malignus emlőelváltozásokban eltérő mennyiségben és eloszlásban fordul elő: fibrocystás betegségben a hyperplasiás ductusok körül széles sávokban mutatható ki immunhisztokémiai módszerrel

(27), fibroadenomában szintén periductalis-periacinarisan (27), és a fibrosus stromában is emelkedett az expressziója. Carcinomákban a stromális TN-C megjelenését illetően eltérőek a megfigyelések: egy amerikai munkacsoport az összes vizsgált emlőcarcinoma szövetszövetmintában kifejezett expressziót talált, mely legintenzívebb a daganat invazív szegélyénél volt (27), egy japán kutatócsoport a vizsgált invazív carcinomák 70%-ában talált emelkedett TN-C immunreaktivitást (34), egy svájci vizsgálatban pedig ugyanez az arány 81% volt (30).

Az eddig megjelent közlemények a TN-C fokozott expresszióját írták le invazív ductalis emlőtumorokban (19–21, 26, 30, 34). Több közlemény TN-C pozitivitásról számol be az inváziós zónában (20, 22), gyulladós területeken (20) és a tumorban található artériák és arteriolák falában vagy perivascularisan (26, 42, 47). A daganatsejtek TN-C-expressziójáról ellentmondóak a vélemények. Humán carcinoma sejtvonalakon végzett kísérletekkel igazolták, hogy számos mesodermális, neuroectodermális, epithelialis eredetű tumorsejt képes TN-C-t termelni 190–250 kDa között. Több daganatos emlő-sejtkultúráról kimutatták, hogy képesek TN-C-t szintetizálni (25). Egy japán kutatócsoport nem talált TN-C pozitivitást az emlő daganatos sejtjeiben (34), míg egy másik kutatócsoport (18) 210 vizsgált esetből 77 esetben figyelt meg stromális TN-C pozitivitást, és ebből 12 esetben (5,7%) volt kimutatható a TN-C a daganatos sejtekben.

Yoshida és munkatársai szerint azokban az emlőtumorokban, melyek intraductalis komponenssel vagy nagy tumoros fészkekkel rendelkeznek, a TN-C mRNS-e gyakrabban kimutatható a daganatsejtekben, mint a stroma sejtjeiben (46).

A TN-C prognosztikai jelentősége szempontjából sem egységesek a vélemények. Egyes szerzők a TN-C kifejezett expresszióját fokozott invazivitásra és áttétképző hajlamra utaló rossz prognosztikai jelnek tartják (3, 17), mások kevésbé vélik egyértelműnek ezt az összefüggést, és inkább a lokális gyulladós reakció mértékével látják korrelálni megjelenését (30, 31, 37). *Jahkola és munkatársai* eredményei arra utalnak, hogy a magas TN-C-expresszió az inváziós zónában jelezheti a távoli metasztatizáció megjelenését. Ötéves betegkövetés után azonban a TN-C pozitív tumorok jobb prognózisúnak bizonyultak, mint a TN-C negatívak (20). *Moch és munkatársai* arra a következtetésre jutottak, hogy nincs összefüggés a TN-C-expresszió és a nyirokcsomó-érintettség, érbetérés, tumornekrózis és ploiditás között (30).

Jahkola és munkatársai később érdekes megfigyeléseket közöltek, melyek szerint a stromális TN-C és erős periductalis TN-C-expresszió az invazív emlőcarcinomákban a korai metasztatizáció kialakulására utal, míg a gyenge periductalis expresszió vagy a TN-C hiánya benignusabb viselkedésű tumorokat jellemez (21). *Ishihara és munkatársai* vizsgálatai szerint a daganatsejtek által termelt TN-C szerepet játszhat a tumorsejtek terjedésében (18). *Iskaros és munkatársai* az előbbi megfigyelések ellenkezőjét közölték. A TN-C pozitívitas korrelációt mutatott a nukleáris grade-del és a mitotikus grade-del, de nem

volt pozitív korreláció a hosszabb túlélés vagy más prognosztikai faktorok között. Szerintük a TN-C szerepet játszhat a tumorsejtek terjedésének megakadályozásában, és nem prognosztikai értékű invazív emlőcarcinomákban (19). *Jahkola és munkatársai* (21) a stromális TN-C-expresszió összefüggését írták le mikroinvázió kialakulásával, magas nukleáris grade-del, magas Ki-67-expresszióval, valamint a progesteronreceptor hiányával. *Goepel és munkatársai* szerint a TN-C-nak diagnosztikus szerepe lehet, és előrejelezheti a premalignus emlőtumorok nagyobb inváziós készségét (13).

A DNS-tartalom-meghatározás egy objektív, jól reprodukálható módszer, mely független prognosztikus markerként vagy más markereket erősítve lehetővé teszi, hogy számos daganatos betegség kimeneteléről előzetes információkhoz jussunk. *Moch és munkatársai* (30) sem találtak összefüggést a TN-C-expresszió metasztatizáció, ploiditás, S-fázis között és a magas TN-C-expresszió szerepét a lokális gyulladással hozták összefüggésbe.

Tenascin-C és angiogenesis

Az ECM fehérjéi lényeges szerepet játszanak a sejtnövekedésben, sejt differenciálódás folyamatában és az apoptózis kialakulásában (15, 41). Kevesebb közlemény foglalkozik a TN-C-nak, valamint a kötőszöveti fehérjéknek az angiogenesisben betöltött szerepével. *In vitro* körülmények között az endothelsejtek képesek kitapadni a TN-C-hoz, nőni, valamint sejt-sejt közötti kapcsolatokat létrehozni (25). A TN-C-nak az endothelsejtekre gyakorolt hatása integrinek (v3) által meghatározott folyamat.

TN-C pozitivitást figyeltünk meg az erek közvetlen közelében is. Nem tisztázott még, hogy az endothel- vagy a simaizomsejtek termelik-e a TN-C-t. Egy korábbi vizsgálat eredményei szerint a simaizomsejtek képesek TN-C-t termelni *in vitro* körülmények között (33).

Webersinke és munkacsoportja igazolta, hogy az endothelsejtek is képesek TN-C-t szintetizálni, de a mechanizmus még nem ismert. Egy napjainkban közölt eredmény alapján a TN-C a migrációban részt vevő endothelsejtekben figyelhető meg (49). A szolubilis TN-C kötődik a borjú endothelsejtekhez egy nem integrin típusú receptor, az annexin II segítségével (8). Több irodalmi adat igazolja a TN-C-nak az endothelialis sejt-sejt adhéziót (36), a migrációt (24), valamint a proliferációt befolyásoló hatását (8), amelyek lényeges részei az angiogenetikus kaszkádnak. A TN-C-nak az angiogenesisben játszott szerepét igazolják a következő megfigyelések is:

A TN-C kötődik a heparinhoz, mely lényeges szerepet játszik az angiogenesisben (2).

In vitro körülmények között több angiogenetikus faktor: FGF, TGF és TNF magasabb TN-C-expressziót idéz elő (32).

Az agyi erek sejtjei képesek TN-C-t szintetizálni és TN-C-t raktározni (48).

Érdekes megfigyelés továbbá, hogy az agyban terjedő tumorsejtek gyakran olyan agyi erek mentén figyelhetőek meg, melyek TN-C-t expresszálnak (16).

Összefoglalva az eddigi eredményeket elmondható, hogy emlőtumorokban a stromális TN-C-expresszió összefüggést mutat az angiogenesis mértékével. A TN-C jelenléte az erekben a TN-C-nak az angiogenesisben játszott szerepét látszik alátámasztani.

Újabb kísérletek szükségesek az alábbi kérdések tisztázására:

- Melyik TN-C izoforma játszik fontos szerepet az angiogenesisben?
- Milyen szerepet játszik a TN-C az endothelsejtek migrációjában, proliferációjában?
- A TN-C vajon a nyugvó vagy aktív endothelsejtek markere?

Tenascin-C expresszió primer, recidív és második tumorokban

Nagyobb esetszámú vizsgálatok (143 eset) igazolják, hogy az egyedüli prognosztikus marker a lokális recidívák megjelenésére a TN-C volt az inváziós zónában (22). Egy ugyancsak nagyobb esetszámú vizsgálatban *Yoshida és munkatársai* (45) kimutatták, hogy a citoplazmatikus TN-C pozitív markere lehet a metasztatizáció kialakulásának, valamint a rosszabb túlélésnek. *Jahkola és munkatársai* (22) messzemenő következtetéseket vonnak le a TN-C inváziós zónában való jelenlétének vagy hiányának alapján. Véleményük szerint azokat a betegeket, akiknek tumora nem mutatott TN-C pozitívítást az inváziós zónában, nem szükséges adjuváns terápiában részesíteni. Azoknál a betegeknél akiknek a tumora TN-C pozitívítást mutatott az inváziós területen, nagyobb valószínűséggel jelennek meg helyi és távoli recidívák, így szükséges az adjuváns terápia.

Kísérleteink eredményei alapján nem jelenthetjük ki, hogy a TN-C egymagában prognosztikai értékű a lokális recidívák megjelenését illetően. Jelenléte a daganatos fészkek epithelialis sejtjeiben és a széli részeken, a proliferáló ductusokban, daganatos fészkek körül, valamint a normális ductusok apicalis sejtjrétegében arra utal, hogy a TN-C elősegítheti a sejtek migrációját, kiválását.

Köszönetnyilvánítás. A szerzők köszönik Szik Ágnes megbízható munkáját. A vizsgálati mintákat az Országos Onkológiai Intézet Pathologiai Osztályáról kaptuk. Köszönjük dr. Tóth József és dr. Telekes András segítségét.

A kutatások az OTKA T 030254, FKFP 115/00 és ETT 253/00 pályázatok segítségével valósultak meg.

IRODALOM: 1. Adams, M., Jones, J. L., Walker, R. A. és *mtsai*: Changes in tenascin-C isoform expression in invasive and preinvasive breast disease. *Cancer Res.*, 2002, 62, 3289-3297. - 2. Aukhil, I., Joshi, P., Yan Y. és *mtsai*: Cell- and heparin-binding domains of the hexabranchion arm identified by tenascin expression proteins. *J. Biol. Chem.*, 1993, 268, 2542-2553. - 3. Borsi, L., Carnemolla, B., Nicolo, G. és *mtsai*: Expression of different tenascin isoforms in normal, hyperplastic and neoplastic human tissues. *Int. J. Cancer*, 1992, 52, 688-692. - 4. Bourdon, M. A., Rouslahti, E.: Tenascin mediates cell attachment through an RGD-dependent receptor. *J. Cell Biol.*, 1989, 108, 1149-1155. - 5. Bristow, J., Tee, M. K., Gitelman S. E. és *mtsai*: Tenascin-X: A novel extracellular matrix protein encoded by the human XB gene overlapping P450c21b. *J. Cell Biol.*, 1993, 12, 265-278. - 6. Chiquet-Ehrismann, R.: What distin-

guishes tenascin from fibronectin? *FASEB J.*, 1990, 4, 2598-2604. - 7. Chiquet-Ehrismann, R., Hagios, C., Schenk, S.: The complexity in regulating the expression of tenascins. *BioEssays*, 1995, 17, 873-878. - 8. Chung, C. Y., Murphy-Ullrich, J. E., Erickson, H. P.: Mitogenesis, cell migration, and loss of focal adhesion induced by tenascin-C interacting with its cell surface receptor, annexin II. *Mol. Biol. Cell*, 1996, 7, 883-892. - 9. Dvorak H. F.: Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing. *N. Eng. J. Med.*, 1986, 315, 650-1659. - 10. Ericson, H. P., Bourdon, M. A.: Tenascin: an extracellular matrix protein prominent in specialized embryonic tissues and tumors. *Ann. Rev. Cell Biol.*, 1989, 5, 71-91. - 11. Ferguson, J. E., Schor, A. M., Howell, A. és *mtsai*: Tenascin distribution in the normal human breast is altered during menstrual cycle and in carcinoma. *Differentiation*, 1990, 42, 199-207. - 12. Fox, S. B., Leek, R. D., Weekes, M. P. és *mtsai*: Quantitation and prognostic value of breast cancer angiogenesis: Comparison of microvessel density, Chalkley count, and computer image analysis. *J. Pathol.*, 1995, 177, 275-283. - 13. Goepel, C., Buchmann, J., Schultka, R. és *mtsai*: Tenascin a marker for the malignant potential of preinvasive breast cancers. *Gynecol. Oncol.*, 2000, 79, 372-378. - 14. Gui, G. P., Puddfoot, J. R., Vinson G. P., és *mtsai*: Modulation of very late activation-2 laminin receptor function in breast cancer metastasis. *Surgery*, 1995, 118, 245-250. - 15. Harada, T., Shinohara, M., Nakamura S. és *mtsai*: An immunohistochemical study of the extracellular matrix in oral squamous cell carcinoma and its association with invasive and metastatic potential. *Virchows, Archiv*, 1994, 425, 257-266. - 16. Higuchi, M., Ohnishi, T., Arita, N. és *mtsai*: Expression of tenascin in human gliomas: its relation to histological malignancy, tumor dedifferentiation and angiogenesis. *Acta Neuropathol.*, 1993, 85, 481-487. - 17. Ishihara, A., Yatani, T., Sakakura, T.: Relationship of an extracellular matrix protein, tenascin and breast diseases. *Rhino-Byori.*, 1993, 41, 1099-1107. - 18. Ishihara, A., Yoshida, T., Tamaki, H. és *mtsai*: Tenascin expression in cancer cells and stroma of human breast cancer and its prognostic significance. *Clin. Cancer Res.*, 1995, 1, 1035-1041. - 19. Iskaros, B. F., Hu, X., Sparano, J. A. és *mtsai*: Tenascin pattern of expression and established prognostic factors in invasive breast carcinoma. *J. Surg. Oncol.*, 1998, 68, 107-112. - 20. Jahkola, T., Toivonen, T., Smitten, K. és *mtsai*: Expression of tenascin in invasion border of early breast cancer correlates with higher risk of distant metastasis. *Int. J. Cancer (Pred. Oncol.)*, 1996, 69, 445-447. - 21. Jahkola, T., Toivonen, T., Nordling, S. és *mtsai*: Expression of tenascin-C in intraductal carcinoma of human breast: relationship to invasion. *Eur. J. Cancer*, 1998, 34, 1687-1692. - 22. Jahkola, T., Toivonen, T., Virtanen, I. és *mtsai*: Tenascin-C expression in invasion border of early breast cancer: a predictor of local and distant recurrence. *British J. Cancer*, 1998, 78, 1507-1513. - 23. Joshi, P., Chung, C. Y., Aukhil, I. és *mtsai*: Endothelial cells adhere to the RGD domain and the fibrinogen-like terminal knob of tenascin. *J. Cell Sci.*, 1993, 106, 389-400. - 24. Kaplony, A., Zimmerman, D. R., Fischer, R. W. és *mtsai*: Tenascin M, 220, 000 isoform expression correlates with corneal cell migration. *Development (Camb.)*, 1991, 112, 605-614. - 25. Kawakatsu, H., Shurba, R., Obara, M. és *mtsai*: Human carcinoma cells synthesize and secrete tenascin in vitro. *Jpn. J. Cancer Res.*, 1992, 83, 1073-1080. - 26. Koukoulis, G. K., Gould, V. E., Bhattacharya, A. és *mtsai*: Tenascin in normal, reactive, hyperplastic, and neoplastic tissues: Biologic and pathologic implications. *Human Pathol.*, 1991, 22, 636-643. - 27. Koukoulis, G. K.: Distribution of tenascin, cellular fibronectins and integrins in the normal, hyperplastic and neoplastic breast. *J. Submicrosc. Cytol. Pathol.*, 1993, 25, 285-295. - 28. Lightner, V. A., Erickson, H. P.: Binding of hexabranchion (tenascin) to the extracellular matrix and substratum and its effect on cell adhesion. *J. Cell Science*, 1990, 95, 263-277. - 29. Mighell, A. J., Thompson, J., Hume, W. J. és *mtsai*: Human tenascin-C: identification of a novel type III repeat in oral cancer and of novel splice variants in normal, malignant and reactive oral mucosae. *Int. J. Cancer*, 1997, 72, 236-240. - 30. Moch, H., Torhorst, J., Dürmüller, U. és *mtsai*: Comparative analysis of the expression of tenascin and established prognostic factors in human breast cancer. *Path. Res. Pract.*, 1993, 189, 510-514. - 31. Natali, P. G., Nicotra, M. R., Bigotti, A. és *mtsai*: Comparative analysis of the expression of the extracellular matrix protein tenascin in normal human fetal, adult and tumor tissue. *Int. J. Cancer*, 1991, 47, 811-816. - 32. Rettig, W. J., Garin-Chesa, P.: Cell type-specific control of human neuronectin secretion by polypeptide mediators and phorbol ester. *J. Histochem. Cytochem.*, 1989, 37, 1777-1786. - 33. Sharifi, B. G., LaFleur, D. W.,

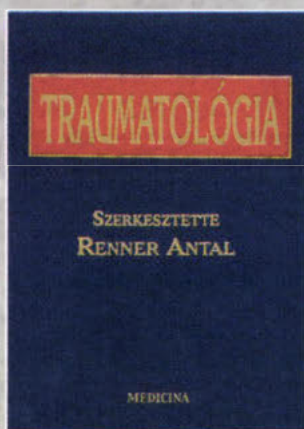
Pirola, C. J. és mtsai: Angiotensin II regulates tenascin gene expression in vascular smooth muscle cells. *J. Biol. Chem.*, 1992, 267, 23910-23915. – 34. Shoji, T., Kamiya, T., Tsubura, A. és mtsai: Immunohistochemical staining pattern of tenascin in invasive breast carcinomas. *Virchows Archiv. A. Pathol. Anat.*, 1992, 421, 53-56. – 35. Spring, J., Beck, K., Chiquet-Ehrismann R.: Two contrary functions of tenascin: dissection of the active sites by recombinant tenascin fragments. *Cell*, 1989, 59, 325-334. – 36. Sriramarao, P., Mandler, M., Bourdon, M. A.: Endothelial cell attachment and spreading on human tenascin is mediated by 21 and v3 integrins. *J. Cell. Sci.*, 1993, 105, 1001-1002. – 37. Tiita, O., Wahlström, T., Virtanen, I. és mtsai: Tenascin in inflammatory conditions and neoplasma of the urinary bladder. *Virchow's Archiv B Cell Pathol. Incl. Mol. Pathol.*, 1993, 63, 283-287. – 38. Tőkés, A. M., Hortoványi, E., Csordás, Gy. és mtsai: Immunohistochemical localisation of tenascin in invasive ductal carcinoma of the breast. *Anticancer Res.*, 1999, 19, 175-179. – 39. Tőkés, A. M., Hortoványi, E., Kulka, J. és mtsai: Tenascin expression and angiogenesis in breast cancers. *Pathol. Res. Pract.*, 1999, 195, 821-829. – 40. Tremble, P., Chiquet-Ehrismann, R., Werb, Z.: The extracellular matrix ligands fibronectin and tenascin collaborate in regulating collagenase gene expression in fibroblasts. *Mol. Biol. Cell*, 1994, 5, 39-453. – 41. Vernon, R. B., Sage, E. H.: Between molecules and morphology. Extracellular matrix and creation of vascular form. *Am. J. Pathol.*, 1995, 147, 873-883. – 42. Vacca, A., Ribatti, D., Fanelli, M. és mtsai: Expression of tenascin is re-

lated to histologic malignancy and angiogenesis in b-cell non-Hodgkin's lymphomas. *Leuk. Lymphoma*, 1996, 22, 473-481. – 43. Weber, P., Montag, D., Schachner, M. és mtsai: Zebrafish tenascin-W, a new member of the tenascin family. *J. Neurobiol.*, 1998, 35, 1-16. – 44. Webersinke, G., Bauer, H., Amberger, A. és mtsai: Comparison of gene expression of extracellular matrix molecules in brain microvascular endothelial cells and astrocytes. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 1992, 189, 877-884. – 45. Yoshida, T., Ishihara, A., Hirokawa, Y. és mtsai: Tenascin in breast cancer development-is epithelial tenascin a marker for poor prognosis? *Cancer Lett.*, 1995, 90, 65-73. – 46. Yoshida, T., Matsumoto, E., Hanamura, N. és mtsai: Co-expression of tenascin and fibronectin in epithelial and stromal cells of benign lesions and ductal carcinomas in the human breast. *J. Pathol.*, 1997, 182, 421-428. – 47. Zagzag, D., Friedlander, D. R., Miller, D. C. és mtsai: Tenascin expression in astrocytomas correlates with angiogenesis. *Cancer Res.*, 1995, 55, 907-914. – 48. Zagzag, D., Friedlander, D. R., Dosik, J. és mtsai: Tenascin-C expression by angiogenic vessels in human astrocytomas and by human brain endothelial cells in vitro. *Cancer Res.*, 1996, 56, 182-189. – 49. Zagzag, D., Shiff, B., Jallo, G. I. és mtsai: Tenascin-C promotes microvascular cell migration and phosphorylation of focal adhesion kinase. *Cancer Res.*, 2002, 62, 2660-2668.

(Tőkés Anna-Mária dr., Budapest, Üllői út 93.
e-mail: ta@korb2.sote.hu)

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ

könyveiből



Traumatológia

Szerkesztette: Renner Antal

Második, javított és bővített kiadás

„Szakkönyvek kiadásánál nem gyakran fordul elő, ami a *Traumatológia* esetében történt, a régen várt első kiadás – mondhatni – pillanatok alatt gazdára talált, s még az első éven belül a 2. kiadást szorgalmazta a Medicina Könyvkiadó Rt. Mindez azt bizonyítja, amit a könyv írása és szerkesztése alatt is éreztünk és tudtunk: sokan nagyon várták a 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.”

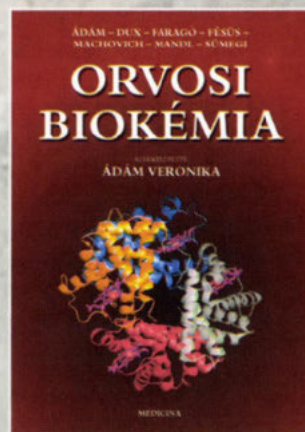
Prof. Dr. Renner Antal

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

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 egetemet.



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

***Ha többet akar a szokásos
antihipertenzív kezelésnél:^{1, 2, 3}***

TRITACE[®]

***Kardiovaszkuláris
prevenció****

***normo- és
hipertóniásoknak is!^{1, 4}***

****Cardio- és cerebrovaszkuláris események - myocardialis infarctus, stroke vagy cardiovascularis eredetű halálozás -
prevenciójára, valamint a revascularisatiós eljárások szükségességének csökkentésére olyan betegeknek, akiknél a
cardiovascularis kockázat megnövekedett.** (Tritace alkalmazási előírás,
ÖGYI 15.398/40/2001.)**

1. N Engl J Med 2000; 342: 143-153
2. Lancet 2000; 355: 253-259

3. Circulation 2001; 103: 919-925
4. Tritace alkalmazási előírás, ÖGYI 15.398/40/2001

Alkalmazás előtt kérjük olvassa el a részletes alkalmazási előírást: ÖGYI eng.sz.: 15.398/40/2001.

További információért forduljon irodánkhoz: Aventis Pharma Kft.

1036 Budapest, Lajos u. 48-66. • Tel.: (1) 4545 400 • Fax: (1) 4545 401

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



Megelőzhető-e a 2-es típusú diabetes mellitus?

Jermendy György dr.

Bajcsy-Zsilinszky Kórház, III. Belgyógyászati Osztály, Budapest
(osztályvezető főorvos: Jermendy György dr.)

A 2-es típusú diabetes mellitus népegészségügyi jelentősége világméretben növekszik. Nemcsak a diabetes jelenlegi prevalenciaadatai, hanem a közeljövőben várható incidencianövekedése is komoly aggodalomra adnak okot. A 2-es típusú diabetes rohamos terjedése összefüggésben áll az elhízás gyakoriságának növekedésével. A betegség szövődményeként akcelerált atherosclerosis alakulhat ki, a célszervkárosodások mind az adott egyénnek, mind gazdasági vonzata miatt a társadalomnak komoly terhet jelentenek. Mindezek miatt napjainkban a 2-es típusú diabetes megelőzésének a kérdése az érdeklődés előterében áll. Nagy klinikai tanulmányok eredménye alapján egyértelmű, hogy a primer prevenció tengelyében az életmódbeli és étrendi tanácsok megtartása, az elhízás elleni küzdelem áll. A farmakológiai intervenció helye még nem egyértelmű, jelenleg – az egyébként a mindennapi klinikumban antidiabetikumként használatos – metforminnal és acarbose-zal végzett vizsgálatok eredményei állnak rendelkezésre. Érdekes körülmény, hogy antihypertensív szerek (captopril, ramipril, lisinopril, nifedipin GITS, amlodipin, losartan), ill. lipid-szintcsökkentők (pravastatin) cardiovascularis mortalitást és morbiditást befolyásoló hatását vizsgáló tanulmányok nem diabeteses alcsoportjaiban is megfigyelhető volt az újonnan kialakult diabetes – az adott kontrollhoz, vagy placebohoz viszonyított – incidenciacsökkenése. Az elhízás ellen használatos orlistat esetében a testsúlycsökkenéssel párhuzamosan igazolták az újonnan kialakult diabetes visszaszorulását. A 2-es típusú diabetes primer prevenciójával kapcsolatban jelenleg rendelkezésre álló adatok ugyan gazdagították ismereteinket, de azok számos megválaszolatlanra váró új kérdést is felvetettek. További adatgyűjtés szükséges annak eldöntéséhez, hogy inkább az elsődlegesen a szénhidrát-anyagcserét befolyásoló és jelenleg antidiabetikumként használatos gyógyszerek, vagy más hatástani csoporthoz tartozó és így más indikációval alkalmazott készítmények (antihypertensív szerek, lipid-szintcsökkentők, elhízásellenes szerek) diabetesincidenciát csökkentő „mellékhatása” lesz a jövőben a járható út a 2-es típusú diabetes farmakológiai megelőzése terén.

Kulcsszavak: diabetes mellitus, metabolikus szindróma, életmódváltás, prevenció, metformin, acarbose, ACE-gátlók, statinok, orlistat

Can type 2 diabetes mellitus be considered as a preventable disease? The public health burden of type 2 diabetes mellitus has been dramatically increased worldwide. Not only its prevalence rate at present but the increase of its incidence in the near future can create a global health problem. The rapid increase of the total number of newly diagnosed diabetic patients proved to be associated with the increasing prevalence rate of obesity. The metabolic syndrome and type 2 diabetes can contribute to accelerated atherosclerosis and, therefore, the target organ damages can carry a serious problem for the individuals and also for the whole society. It is obvious, that the primary prevention of type 2 diabetes mellitus is of great importance. There is now substantial evidence that type 2 diabetes can be prevented or delayed by lifestyle interventions, i.e. diet and exercise should be the first choice in order to avoid weight gain when preventing diabetes. Pharmacological intervention should not be routinely used to prevent diabetes although results of large clinical trials with metformin and acarbose in subjects with impaired glucose tolerance are available. It is noteworthy that a decrease in the number of newly diagnosed diabetes was observed in prospective, double blind clinical studies evaluating the effect of new antihypertensive drugs (captopril, ramipril, lisinopril, nifedipine GITS, amlodipine, losartan) or lipid-lowering agents (pravastatin) on the cardiovascular morbidity and mortality in high risk patients. In these studies the relative risk reduction of newly diagnosed diabetes was evaluated in comparison to placebo or other drugs in a subgroup of non-diabetic patients at baseline. In addition, the incidence of newly diagnosed type 2 diabetes decreased parallel with weight loss in clinical trials with orlistat, an anti-obesity drug. Although new results were provided by evidence based clinical trials a lot of questions remained to be solved. Further research is necessary to understand better how to facilitate effective primary prevention of type 2 diabetes. Further data are needed to evaluate the clinical significance of currently used antidiabetic drugs and, in addition, the possible role of other drugs (antihypertensives, lipid lowering agents, anti-obesity drugs) should also be investigated in order to identify the optimal primary prevention policy of type 2 diabetes.

Key words: type 2 diabetes, metabolic syndrome, prevention, life style modification, metformin, acarbose, ACE-inhibitors, statins, orlistat

A 2-es típusú diabetes mellitus népegészségügyi jelentősége világméretben növekszik. Nemcsak a jelenlegi prevalenciaadatok, hanem a közeljövőben várható incidencianövekedés is egyaránt aggodalomra adnak okot. A betegség előfordulásának változása alapján 1994 és 2010 között *Zimmer* Afrikában 250, Ázsiában 170, Latin-Amerikában 70, míg Európában 50%-os incidencianövekedést jósol. A fenti időszak végére így a világon mintegy 250 millió cukorbeteg kell számolnunk (47). Az Egyesült Államokban – elsősorban az elhízás rohamos terjedésével összefüggésben – 2001-ben, az előző évhez viszonyítva 8,2%-kal nőtt a cukorbeteg becsült száma, elérve a 7,9%-os prevalenciát (30). További gond, hogy a 2-es típusú diabetes manifesztációja egyre fiatalabb életkor felé tolódik el. Ezzel összefüggésben új, korábban nem észlelt diabetes-típus, a gyermek- és ifjúkori 2-es típusú cukorbetegség egyre nagyobb arányú előfordulása tapasztalható számos országban, s az ilyen betegek észlelése már hazánkban sem számít ritkaságnak (20).

A 2-es típusú diabetes kórfeljődését ma a metabolikus szindróma koncepciója alapján értelmezzük (15). A kórélettani folyamatok tengelyében – genetikai fogékonyság, ill. helytelen életmód és következményes elhízás talaján kialakuló – inzulinrezisztencia áll. Az inzulinrezisztenciát kompenzáló hyperinsulinaemia kezdetben még fenntartja a normális glukózhomoeostasist, az idő előrehaladtával azonban a hasnyálmirigy béta-sejtjeinek inzulinszekréciója csökken, ezzel összefüggésben a glukóztolerancia különböző formái (csökkent glukóztolerancia, emelkedett éhomi vércukor, terheléssel felismert diabetes mellitus) alakulnak ki. A társuló további tényezők (hypertonia, dyslipidaemia, hemosztazeológiai eltérések) együttesen felgyorsítják az atheroscleroticus folyamatokat (26). Így a metabolikus szindróma, ill. a 2-es típusú diabetes igazi veszélyét a célszervkárosodások, a cardiovascularis kórképek, elsősorban a myocardialis infarctus és a stroke jelentik. A szív- és érrendszeri megbetegedésben szenvedők kezelése, a maradványtünetekkel felépült betegek rehabilitációja tetemes költséget ró a társadalomra. Jellemző, hogy amerikai adatok szerint a diabetes macroangiopathiás szövődményeinek költségvonzata közel azonos a microangiopathiás szövődmények (retino-, neuro- és nephropathia diabetica) ellátásának együttes költségével (6).

Noha a 2-es típusú diabetes prevenciójának lehetőségét korábban is tanulmányozták, napjainkban e kérdéskört felfokozott érdeklődés kíséri, minden bizonnyal a betegség rohamos terjedése, s szövődményeinek komoly klinikai és gazdasági

vonzata miatt. A régebbi tanulmányok szerényebb klinikai megfigyelések voltak, a napjainkban befejezett vizsgálatok zöme azonban megfelel a bizonyítékon alapuló vizsgálatok felépítésének. Érdekes, hogy kezdetben az ismert orális antidiabetikumok szerepét vizsgálták, napjainkban azonban antihypertensív, lipidszintcsökkentő és elhízásellenes gyógyszerek vizsgálata kapcsán is váratlanul megfigyelhetőnek bizonyult az újonnan felismert 2-es típusú diabetes incidenciacsökkenése. A fizikai aktivitás fokozásának szerepét nem lankadó lelkesedéssel vizsgálták korábban és jelenleg is. A legújabb orális antidiabetikumok prevenciót biztosító szerepét jelenleg zajló tanulmányok vizsgálják. Felmerült az is, hogy érdemes megvizsgálni a diabetes előállapotaiban elkezdett inzulinterápia diabetes megelőző szerepét.

Érdekes körülmény, hogy a diabetológiai indíttatású prevenció tanulmányokban szinte kivétel nélkül károsodott glukózregulációban szenvedő egyéneket vontak be, s a vizsgálat alapvető célja az újonnan kialakuló 2-es típusú diabetes regisztrálása volt. Ettől eltérően az antihypertensív szerek és lipidszintcsökkentők tanulmányozásakor értelemszerűen a beválasztás alapvető kritériuma a vizsgált gyógyszer fő hatásával (hypertonia, dyslipidaemia) állt összefüggésben, s az újonnan kialakuló 2-es típusú diabetes csak a kezdetben nem diabeteses egyének al csoportjában, általában másodlagos vizsgálati célként értékelték.

Kezdeti megfigyelések

Nem farmakológiai intervenció

A rendszeres fizikai aktivitás, sportolás szerepét több tanulmányban vizsgálták. Ezek egy része intervenció vizsgálat volt, másik részük inkább megfigyeléses, leíró jellegűnek minősíthető, de az eredmények megvilágították a fizikai aktivitás és a 2-es típusú diabetes manifesztációjának összefüggését.

Bourn és mtsai Új-Zélandon kis létszámú IGT-s betegcsoportban ($n = 32$) tanulmányozták a diéta és a fizikai aktivitás hatását. A két éves ellenőrzésnél 22 betegről, a három éves ellenőrzésnél 19 betegről volt adat, normális glukóztolerancia volt igazolható az ellenőrzött betegek 40, ill. 53%-ánál (3, 4). Az előnyös hatás nyilvánvalónak látszik, de az adatok nehezen interpretálhatók a kis esetszám, ill. a kontrollcsoport hiánya miatt.

Eriksson és Lindgrade, a Malmö-tanulmányban – 41 cukorbeteg és 161 csökkent glukóztoleranciájú egyént bevonva – hat évig követték az érintetteket, intenzív tréningprogramot előírva. A vizsgálatban szereplők szénhidrátanyagcsere-helyzete számottevően javult, a korábban manifeszt 2-es típusú diabetesben szenvedők 28%-ában az anyagcsere normalizálódott, és további 26%-ban az anyagcsere zavar csökkent glukóztoleranciává „szelődött”, ill. az eredetileg csökkent glukóztoleranciájú egyének 69%-ában az anyagcsere normalizálódott (11).

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Rövidítések: ACE-gátló = angiotenzin-konvertáló enzim gátló; ARB = angiotenzinreceptor-blokkoló; BMI = testtömegindex (body mass index); IGT = csökkent glukóztolerancia (impaired glucose tolerance); OGTT = orális glukóztolerancia teszt

A prevenció lehetőségei – bizonyítékot szolgáltató nagy tanulmányok

Nem farmakológiai intervenció. Az étrend és a fizikai aktivitás szerepe

Miután a metabolikus szindrómában, ill. a 2-es típusú diabetesben szenvedők túlnyomó része túlsúlyos, ill. elhízott, e betegek diétás tanácsadásának közepontjában a testtömeg csökkentésére alkalmas energiatartalom és táplálékmenyiség meghatározása áll. A rendszeres fizikai aktivitás, a sportolás – az inzulinrezisztenciára jellemző sejtszintű folyamatok előnyös befolyásolása révén – a legfiziológiásabb preventív és terápiás intervencióknak tekinthető. Nem elhanyagolható jellemzője, hogy általában véve kedvező hatást fejt ki az egészségre, bizonyos szinten bárki, relatív alacsony költségigénnyel is végzheti, s fontos körülmény a gyógyszeres intervencióhoz viszonyított mellékhatás-mentessége is.

DPS (Diabetes Prevention Study)

A DPS során Finnországban IGT-s egyéneket ($n = 522$, életkor 40–64 év, BMI > 25 kg/m²) vizsgálták átlagosan 3,2 év követési idővel. A bevont egyének egy részét szokásos tanácsokkal látták el (kontrollcsoport), másik részük azonban részletes, egyénre szabott – az étrendi előírások betartását és a fizikai aktivitás fokozását biztosító – tanácsokat kapott (intervenciócsoport). Az utóbbi csoportban a cél az volt, hogy a testsúly legalább 5–10 kg-mal csökkenjen, ill. a BMI kerüljön 25 kg/m² alá (42).

A testsúlycsökkenés átlaga az intervenciócsoportban az első év végén 4,2 kg, a második év végén 3,5 kg volt, ez szignifikáns eltérést jelentett a kontrollcsoportban megfigyelt értékekhez (0,8 kg, ill. 0,8 kg; $p < 0,001$) viszonyítva. A 2-es típusú diabetes kumulatív incidenciája négy év után a kontrollcsoportban 23%, az intervenciócsoportban 11% volt, azaz megfelelő étrenddel és életmóddal a 2-es típusú diabetes relatív kockázata 58%-kal csökkenthetőnek bizonyult.

DPP (Diabetes Prevention Programme)

A DPP az Egyesült Államokban végzett tanulmány volt, amely az alábbi kérdések megválaszolását tűzte ki célul: Az életmód-változtatás vagy a metformin alkalmazása megelőzi-e, vagy késlelteti-e a 2-es típusú diabetes kialakulását? Az említett kétféle intervenció hatékonysága egymástól különbözik-e? A hatékonyság összefüggésben van-e az életkorral, nemmel, etnikai hovatartozással? A feltett kérdések megválaszolására 27 centrumban olyan egyéneket választottak be, akik a 2-es típusú diabetes kialakulásának fokozott kockázatával rendelkeztek. A fontosabb beválasztási kritériumok az alábbiak voltak: életkor ≥ 25 év, testtömegindex ≥ 24 kg/m², éhomi

A Nurse's Health Study során 72 488 ápolónőt vizsgáltak, és igazolható volt, hogy heti 3–4 órás gyors léptű gyaloglás 30–40%-kal csökkentette a cardiovascularis megbetegedések és a diabetes kockázatát a mozgásszegény egyének kockázatához viszonyítva (21).

A Physicians' Health Study kapcsán 21 271 orvos morbiditását követték öt évig. A 2-es típusú diabetes előfordulása az alacsony fizikai aktivitásnak végzők csoportjában 369 eset/100 000 betegév, a rendszeresen (heti öt alkalommal) sportolók csoportjában pedig 214 eset/100 000 betegév volt (29).

A Kínában zajló Da Qing vizsgálatban IGT-s betegek ($n = 577$) szerepeltek, akiket csak diétát tartó, csak fokozott fizikai aktivitásnak, ill. a kettőt együtt végzők csoportjába soroltak, kontrollként a konvencionális kezelésben részesülők szerepeltek. A követés (hat év) végére a 2-es típusú diabetes gyakorisága az egyes csoportokban az alábbi volt: csak diétát tartók 43,8%, csak fizikai aktivitást megvalósítók 41,1%, a kettőt együtt végzők 46,0%, míg a kontrollcsoportban a 2-es típusú diabetes 67,7%-ban fordult elő (31).

Farmakológiai intervenció

A *tolbutamid* a szulfonilureák első generációjába tartozó, inzulinsecretagóg szer. A tolbutamid preventív szerepét IGT-s betegek ($n = 206$) tíz évre terjedő követése során skandináv szerzők vizsgálták (33). Kiderült, hogy a terápia nélküli csoportban 17/59 (29%), a diétát tartó csoportban 18/124 (15%), míg a diéta mellett napi $3 \times 0,5$ g tolbutamidot szedők között 0/23 (0%) új diabetes fordult elő. Látszólag ez a tanulmány a tolbutamid preventív szerepét támasztotta alá. Angol szerzők hasonló jellegű vizsgálatban IGT-s betegeket ($n = 241$) randomizáltak napi $2 \times 0,5$ g tolbutamid, placebo, szokásos diétás tanácsok és rendszeres ellenőrzés mellett megvalósított diétás csoportba (24). A négy vizsgált csoport között nem mutatkozott különbség az új diabetes kialakulása terén a tízéves követés során. Az eredmények ma már történelemnek tekinthetők, miután a tolbutamidot nem használjuk, s a több mint húsz évvel ezelőtt végzett két megfigyelés (egyébként egymásnak ellentmondó) eredményét ma nem értékelnénk bizonyítékként. Érdekes – bár már szintén történelemnek tekintendő, de a kis esetszám, a besorolás és a követés bizonytalansága miatt erős kritikával értékelendő – megfigyelésről tudósítottak Knowler és *mtsai* (25). Kóros glukóztoleranciával rendelkezők több mint 10 évre terjedő tolbutamidkezelése kapcsán ugyanis az összmortalitás és az ischaemiás szívbetegségből eredő halálozás jelentős csökkenését figyelték meg.

A *phenformin* a biguanidok közé tartozó orális antidiabetikum, ma már – mellékhatások miatt – nem használatos. A hatástani csoport másik képviselője, a metformin viszont napjaink igen gyakran alkalmazott orális antidiabetikumának minősül. A phenformin (napi 50 mg) preventív szerepét placebóval szemben ötéves követés során vizsgálták, az akkori nomenklatura szerint „borderline” diabetesben szenvedők körében. Értékelhető preventív hatás nem volt kimutatható (22). Ez a vizsgálat is ma már történelemnek tekinthető.

vércukor 5,3–6,9 mmol/l és terheléses (75 g glukóz után 120 perccel mért) vércukorérték 7,8–11,0 mmol/l (utóbbi megfelel az IGT kritériumának) (10).

A beválasztott egyéneket véletlenszerűen az alábbi intervenció csoportok egyikébe sorolták be: 1. szokásos életmódbeli tanácsok mellett alkalmazott metformin (2 × 850 mg naponta), 2. szokásos életmódbeli tanácsok mellett alkalmazott placebo naponta kétszer, 3. intenzív életmódbeli tanácsok. (Eredetileg volt egy negyedik csoport is troglitazonnal, de ezt az ágat potenciális mellékhatásveszély miatt 1998-ban bezárták.)

A követés átlagos tartama 2,8 év volt, összesen 3234 egyént soroltak be a vizsgálatba (1082 placebo ágon, 1073 metformin ágon, 1079 intenzív életmód-változtatás ágon). Az életmód-változtatás ágon a beválasztott egyének 50%-a elérte a tervbe vett legalább 7%-os testsúlycsökkenést a 24. hónap végén, és 38%-uk a záró vizitnél is tartotta ezt az értéket. A fizikai aktivitás fokozását az előírtaknak megfelelően az ide sorolt egyének 74%-a valósította meg a 24. héten, s ez az érték 58% volt a záró vizit alkalmával. A napi kalóriabevitel e csoportban 450 ± 25 kcal-val csökkent. Az átlagos testsúlycsökkenés a három ágon az alábbi volt: placebo 0,1 kg; metformin 2,1 kg; életmód-változtatás 5,6 kg; $p < 0,001$. A 2-es típusú diabetes kialakulásának kumulatív incidenciája a három csoportban az alábbi volt: placebo 11,0; metformin 7,8; életmód-változtatás 4,8 eset/100 betegév. Az életmód-változtatás ágon a diabetes incidenciája 58%-kal, a metformin ágon pedig 31%-kal volt alacsonyabb, mint a placebo ágon. A harmadik évnél becsült kumulatív diabetesincidencia az alábbi volt: placebo: 28,9%, metformin 21,6%, életmód-változtatás 14,4%. Az előnyös hatás mindkét nemben és etnikai kisebbségi csoportban megfigyelhető volt. Az életmód-változtatás eredményesebb volt azoknál, akiknél a kiindulási vércukor alacsonyabb volt. A metformin kevésbé volt eredményes az idősebbeknél, az alacsonyabb testtömegindex-szel és alacsonyabb éhomi vércukorral rendelkezők között.

Összegezve: az életmód-változtatás és a metformin adása hatékony volt a 2-es típusú diabetes kialakulásának megelőzése vagy késleltetése terén. Az életmód-változtatás hatékonyabb volt, mint a metformin adása. Az intervenció biztonságosnak bizonyult. Érdekes körülmény, hogy életmód-változtatással a DPS-ben megfigyelt értékkel számszerűen azonos (58%-os) relatív kockázatcsökkenést lehetett elérni.

Farmakológiai intervenció

Antidiabetikus kezelés mellett észlelt incidenciacsökkenés

Metformin

A metformin a biguanidok közé tartozó, gyakran használt orális antidiabetikum, fő hatása a hepaticus glukózproduktió visszaszorítása. A metformin preventív hatását a DPP egyik ágaként tanulmányozták (részletet l. fenn), a placebohoz viszonyított relatív kockázatcsökkenés e tanulmányban 31%-nak bizonyult (10).

Acarbose

Az acarbose napjainkban használt orális antidiabetikum, fő hatásként a glukóznak a bélből való felszívódását lassítja, ezzel az étkezés utáni vércukorértékek csökkentésében van elsősorban szerepe. Az acarbose preventív szerepét a STOP-NIDDM tanulmányban vizsgálták (7).

A tanulmányba 40 és 70 év közötti (BMI 25–40 kg/m²) IGT-s egyéneket vontak be. A randomizáláskor az aktív ágra (3 × 100 mg acarbose, fokozatos dózisémmel) 714, a placebo csoportba (3 × 1 placebo) 715 egyén került. A kettős vak, placebokontrollos, követéses vizsgálatot (átlagos követési idő 3,3 év) kilenc országban folytatták.

Az acarbose-zal kezelt egyéneknél a 2-es típusú diabetes kialakulása 25%-kal csökkent a placebohoz viszonyítva ($p = 0,0015$). Ez a különbség a tanulmány első éve leteltekor jelentkezett, s utána lényegében változatlanul fennmaradt. Az acarbose előnyös hatása életkortól, nemtől és BMI-től függetlenül igazolható volt. Az adatokat értékeltek az éhomi, ismételt vércukorérték alapján is. Ha csak ezt tekintették, akkor az acarbose 32%-kal csökkentette ($p = 0,0010$) a diabetes kialakulását. Ha az értékelést az OGTT kétórás, megismételt kóros adata alapján végezték el, akkor az acarbose a placebohoz viszonyítva 36,4%-kal ($p = 0,0003$) csökkentette a diabetes kialakulását. Az acarbose nemcsak a glukóztolerancia progresszióját (a diabetes kialakulását) csökkentette, hanem értékelhetően növelte a normális glukóztoleranciába való visszajutás arányát is.

Noha a tanulmány nem tért ki a cardiovascularis szövődmények alakulására, azokat másodlagos végpontként követték, s előzetes eredmény formájában, kongresszuson már ismertették is az ez irányú adatokat (7). Kiderült, hogy az acarbose csökkentette a hypertonia (34%, $p = 0,0059$), a myocardialis infarctus (93%, $p = 0,0109$), ill. bármely cardiovascularis esemény (37%, $p = 0,050$) kialakulásának relatív kockázatát.

Troglitazon

A troglitazon a tiazolidindionok első, forgalomba került, majd viszonylag rövid időn belül biztonsági okokból kivont képviselője volt. A troglitazon preventív szerepét a TRIPOD tanulmány világította meg (5). Jól ismert, hogy a tiazolidindionok fő hatása az inzulinérzékenység fokozása, ez elsősorban az izom és a zsírszövetben jön létre.

A TRIPOD tanulmányban korábban gesztációs diabetesben szenvedő, spanyol származású nőket vizsgáltak. Az aktív ágra besorolt 133 nő közül 114, a placebo ágon a beválasztott 133 nő közül 122 fejezte be a vizsgálatot. A kettős vak, placebokontrollos, randomizált, követéses vizsgálatot (átlagos követési idő 28,1–30,9 hó) Los Angelesben végezték. Az aktív ágon napi 400 mg troglitazont kaptak a betegek. Az aktív ágon a diabetes éves, átlagos incidenciája 5,4%, a placebo ágon 12,1% volt ($p < 0,01$).

Összefoglalóan megállapítható, hogy a troglitazon (az adott vizsgálati protokollban) legalább 50%-kal csökkentette a 2-es típusú diabetes kialakulását, növelte az inzulinérzékenységet, csökkentette a β -sejt inzulinszekrécióját, s a protektív hatás a gyógyszereszedés után még legalább

további 8 hónapig fennállt. Az adatok arra utalnak, hogy a troglitazon feltartóztatta a β -sejt működésének hanyatlását. Ez azt jelzi, hogy a 2-es típusú diabetes kórfejlődésében az inzulinrezisztenciának kiemelkedő szerepe van, s joggal remélhető, hogy az inzulinrezisztencia gyógyszeres (adott esetben troglitazonnal megvalósított) csökkentése a β -sejt funkciójának megóvását eredményezi. Az adatok értékesen bővítették ismereteinket a 2-es típusú diabetes megelőzése terén annak ellenére, hogy troglitazont már sohasem fogunk alkalmazni betegek kezelése során.

Antihypertensív kezelés mellett észlelt incidencia-csökkenés

ACE-gátló szerek

A *captopril* hatását a CAPPP tanulmány vizsgálta, elsődleges végpontként a hypertoniás egyének cardiovascularis morbiditása és mortalitása terén elérhető, a konvencionális terápiához viszonyított kockázatsökkenést regisztrálták (16).

A tanulmányban 10 985 hypertoniás beteg (életkor 25–66 év; diastolés vérnyomás ≥ 100 Hgmm) vett részt, az átlagos követési idő 6,1 év volt. A betegek az aktív ágon ($n = 5492$) *captopril* kaptak, az összehasonlító ágon ($n = 5493$) konvencionális antihypertensív kezelést (diuretikum, béta-receptor blokkoló) alkalmaztak.

Érdekes adatként megfigyelték, hogy az újonnan felismert diabetes mellitus relatív kockázata az aktív ágon 14%-kal (337/5492 vs. 380/5493; $p = 0,039$) csökkent.

A *ramipril* hatását a HOPE vizsgálatban tanulmányozták (40, 45).

A tanulmányba olyan, 55 évesnél idősebb betegeket vontak be, akiknek kórelőzményében coronariabetegség, stroke, perifériás érbetegség szerepelt, vagy a diabetesen kívül még legalább egy kockázati tényező (hypertonia, emelkedett szérumszékoleszterin, alacsony HDL-koleszterin, dohányzás, dokumentált microalbuminuria) mutatkozott. A betegek átlagos életkora 66 év volt, a követési idő átlagosan 5 év volt. A randomizáláskor a betegek *ramipril* (vagy placebo) kaptak 2,5 mg kezdő dózissal fokozatosan emelkedve, napi 10 mg dózisban. A vizsgálat kétfaktoriális elrendezésű volt, ugyanis az E-vitamin hatását is tanulmányozni kívánták. Az újonnan felismert diabetes alakulását a kezdetben nem diabetesesek alcsoportjában regisztrálták, ez azonban nem képezte a tanulmány elsődleges vagy másodlagos kimeneteli végpontját.

A *ramipril* ágon, a kezdetben nem diabetesesek alcsoportjában az újonnan felismert diabetes mellitus előfordulása számottevően alacsonyabb volt, mint a placebo ágon, (102/2837 = 3,6% vs. 155/2883 = 5,4%), a relatív kockázat-csökkenés 34%-nak adódott ($p < 0,001$). A jelenség pontos magyarázata nem ismert, a szerzők a lehetséges okok között az inzulinérzékenység javulását, a hasnyálmirigy növekvő vérátáramlását, a *ramipril* gyulladáscsökkentő és a hasfali zsírszövetre kifejtett előnyös hatását sorolják fel. A patomechanizmusról vallott elképzeléseket egy hazai, áttekintő tanulmány is összegzi (13).

A *lisinopril* az ALLHAT tanulmány (37) vizsgálta, az összehasonlító ágon *amlodipin* és *chlortalidon* szerepelt (a *doxasozin* ágat idő előtt bezárták).

A bevonáskor a nem diabeteses betegek (éhomi vércukor $< 7,0$ mmol/l) alcsoportjában a követés negyedik éve végén számottevően több új diabeteses eset (éhomi vércukor $\geq 7,0$ mmol/l) fordult elő a *chlortalidon* ágon (11,6%), mint az *amlodipin* ágon (9,8%, $p = 0,04$), vagy a *lisinopril* ágon (8,1%, $p < 0,001$). Ez a jellegzetes különbség már igazolható volt a követés második événél is [új diabetesesetek a *chlortalidon* ágon 9,6%, az *amlodipin* ágon 7,4% ($p = 0,006$), ill. a *lisinopril* ágon 5,8% ($p < 0,001$)].

Calcium-antagonista szerek

Az elhúzódo hatású *nifedipin* (*nifedipin-GITS*) hatását az INSIGHT tanulmány vizsgálta (28). A tanulmányba 55–80 év közötti olyan hypertoniás egyéneket vontak be, akiknél legalább még egy további cardiovascularis rizikófaktor igazolható volt. Az aktív ágon napi 30 mg *nifedipin-GITS*, az összehasonlító ágon pedig *co-amilozid* (25 mg *hydrochlorothiazid* és 2,5 mg *amilorid*) volt a választott antihypertensív alapgyógyszer. A bevonáskor 5019 beteg esetében nem volt igazolható diabetes, ezen alcsoportban a követés végére 312 esetben alakult ki diabetes, de a *nifedipin* ágon szignifikánsan kevesebb új diabetes szerepelt, mint a *co-amilozid* ágon [136 (4,3%) vs. 176 (5,6%); $p = 0,023$].

Az *amlodipin* az ALLHAT vizsgálat egyik ágánál volt választott antihypertensív alapgyógyszer, a másik két, befejezett vizsgálati ágon *lisinopril*, ill. *chlortalidon* szerepelt (37). A bevonáskor nem diabeteses egyének alcsoportjában a követés második és negyedik événél az újonnan kialakult diabetes esetek aránya az *amlodipin* ágon kisebb volt, mint a *chlortalidon* ágon (számadatokat l. az ACE-gátlók alfejezetnél).

Angiotenzin-receptor-blokkoló szerek (ARB-k)

A *losartan* szerepét a LIFE-vizsgálat tanulmányozta (9).

A LIFE-tanulmányt a 90-es évek elején tervezték annak megítélése céljából, hogy az akkor szokásos antihypertensív kezelést (béta-receptor-blokkoló, diuretikum használatát) indokolt-e felváltani egy olyan hatástani csoportba tartozó szerrel (az ARB-k közé tartozó *losartannal*), amelytől elméleti megfontolások alapján jó eredmény várható a hypertoniás betegek kezelése terén. A tanulmányba 55–80 év közötti, újonnan felismert, vagy korábban már kezelt hypertoniában szenvedő olyan betegeket vontak be, akiknél az EKG-n bal kamra hypertrophia jelei mutatkoztak. A betegek akkor léptek be a vizsgálatba, ha a maximum két hétig tartó kimosási periódus végén a systolés vérnyomásuk 160–200 Hgmm és/vagy diastolés vérnyomásuk 95–115 Hgmm közötti volt. A követési idő minimum 4 év volt, az átlagos követési idő 4,7 évnek adódott. A bevont betegeket *losartan* ágra ($n = 586$), ill. *atenolol* ágra ($n = 609$) randomizálták. A *losartan* induló dózisa napi 50 mg volt, melyet 100 mg-ra lehetett emelni, az *atenolol* induló napi dózisa 50 mg volt, melyet később 100 mg-ra lehetett szintén emelni. A hozzáadott *hydrochlorothiazid* dózisa mindkét ágon kezdetben napi 12,5 mg volt, melyet később 25 mg-ra lehetett emelni.

A losartan ágon az újonnan kialakult diabetesesetek száma szignifikánsan kevesebb volt, mint az atenolol ágon (241/4019 = 6% vs. 319/3979 = 8%), így a relatív kockázatsökkenés 25%-nak adódott ($p = 0,001$).

Lipidszint-csökkentő terápia mellett észlelt incidencia-csökkenés

A pravastatin szerepét a WOSCOPS vizsgálatban tanulmányozták (12). A vizsgálatban 45–64 év közötti férfiak szerepeltek, akik a vizsgálat elrendezésének megfelelően vagy napi 40 mg pravastatint, vagy placebo-t kaptak. A primer prevenció vizsgálatnak minősülő tanulmány (átlagos követési idő 4,9 év) post hoc analízise során azt találták, hogy a pravastatin-ágra sorolt betegcsoportban az újonnan kialakult 2-es típusú diabetes relatív kockázata 30%-kal kisebb volt a placebo ághoz viszonyítva ($p = 0,042$). A hatásmechanizmus nem tisztázott, a szerzők a pravastatin antiinflammatoricus és endothelfunkciót javító hatását veszik számba, ill. feltételezik, hogy a trigliceridszint csökkentésnek részbeni szerepe lehetett az inzulinrezisztencia visszaszorításában.

Érdekes körülmény, hogy *simvastatin napi 40 mg* (vs. placebo) adása mellett a Heart Protection Studyban (17), ill. az ASCOT tanulmányban a lipidszint-csökkentés hatékonyságát vizsgáló ágon (ASCOT-LLA) *atorvastatin napi 10 mg* (vs. placebo) adása mellett nem volt megfigyelhető az újonnan kialakuló diabetes incidenciájának csökkenése (35).

Elhízás-elleni terápia mellett észlelt incidencia-csökkenés

Az orlistat hatását 3304 beteget bevonva a XENDOS-tanulmányban vizsgálták (36). A követés négy éve alatt a betegek orlistatot (3×120 mg) vagy placebo-t kaptak, egyforma életmódbeli tanácsok mellett. A tanulmányba 30–60 év közötti, elhízott (BMI = 30 kg/m²), normális glukóztoleranciájú, vagy csökkent glukóztoleranciában szenvedő egyéneket vontak be. Az előzetes eredmények szerint a megfigyelés végén az aktív ágon a testsúlycsökkenés átlaga 6,9 kg volt (a placebo csoportban 4,1 kg). A 2-es típusú diabetes kumulatív incidenciája az aktív ágon 6,2%, a placebo ágon 9,0% volt, azaz orlistat mellett az újonnan kialakuló diabetes relatív kockázata 37%-kal csökkenthetőnek bizonyult.

Az orlistat (napi 3×120 mg) hatását 675 elhízott beteg (BMI 30–43 kg/m²) 2 éves követése során, három klinikai tanulmány eredményét összevonva a közelmúltban elemezték (18). Azt találták a szerzők, hogy a testsúly az aktív szert szedők csoportjában jobban csökkent, mint a placebo csoportban (átlagérték: 6,72 kg vs. 3,79 kg; $p < 0,001$). Emellett az aktív ágon az IGT-s betegek kisebb hányadánál alakult ki diabetes (3,0% vs. 7,6%), ill. az aktív ágon a kezdetben IGT-s betegek nagyobb hányadában vált normálissá a glukóztolerancia a követés végére (71,6% vs. 49,1%; $p = 0,04$).

Jelenleg zajló vizsgálatok

Az acarbose és metformin hatását az EDIT – Early Diabetes Intervention Trial – is vizsgálja. A várhatóan 2005-ig tartó követéses vizsgálatban IGT-s egyének ($n = 600$) szerepelnek, intervencióként metformint (3×500 mg), ill. acarbose-t (3×50 mg) alkalmaznak, a vizsgálat placebo ágot is magában foglal. Egyelőre csak előzetes, időközbeni eredmények ismeretesek (19).

A tiazolindionok közé tartozó rosiglitazon prevenció hatását a DREAM tanulmány vizsgálja. Az elméleti háttér megalapozott, hiszen az inzulinérzékenységet fokozó rosiglitazon jól hasznosítható szer az inzulinrezisztencia csökkentésében. Minden bizonnyal a vizsgálat megtervezését a troglitazonnal folytatott TRIPOD tanulmány igen biztató eredményei is befolyásolták. A rosiglitazon hazánkban is elérhető orális antidiabetikum. A DREAM tanulmány két ágon fut, egyrészt a rosiglitazon, másrészt a ramipril hatását vizsgálják, csökkent glukóztoleranciával rendelkező egyének esetében. A ramipril bevonását a HOPE tanulmányban (1. korábban) megfigyelt kedvező preventív hatás magyarázza.

A nateglinid inzulinsecretagog szer, de nem minősül szulfanilureának, hanem új hatástani csoport tagjaként kezelik. A gyógyszer orális antidiabetikumként hazánkban is forgalomban van, előnye, hogy gyorsan kialakuló és hamar lecsengő inzulinválaszt okoz. Mivel a 2-es típusú diabetes korai fázisára az étkezést követő gyors inzulinválasz kiesése a jellemző, feltételezhető, hogy csökkent glukóztolerancia stádiumában a gyógyszeres intervencióval visszaállított gyors inzulin csúcs a 2-es típusú diabetes manifesztációjának megelőzését eredményezi (32). Ezt a kérdést (a valsartan hatásának regisztrálásával egyidejűleg) a NAVIGATOR tanulmány vizsgálja, a tanulmányban hazai centrumok is szerepelnek (41).

Újabb elképzelések szerint a külföldön már forgalomban lévő, hosszú hatású inzulinalóg, a glargin előnyös lehet a csökkent glukózregulációból a manifeszt 2-es típusú diabetesbe való konvertálódás megelőzése terén. Az öt évre tervezett követéses vizsgálat (ORIGIN – Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention) szervezése jelenleg zajlik, elsődleges vizsgálati végpontként a cardiovascularis mortalitás és morbiditás alakulását regisztrálják.

Minden bizonnyal érdeklődésre tarthat számot az ACE-gátlót és ARB-t együttesen vizsgáló tanulmány (ONTARGET). A tervek szerint 23400 beteg bevonásával 5 éven keresztül zajló tanulmányban ACE-gátlóként ramipril, ARB-ként telmisartan alkalmaznak (46). Bizonyára az újonnan kialakult 2-es típusú diabetes incidenciáját is analizálni fogják.

Összegzés

A közelmúltban befejeződött, több, nagyszabású vizsgálat eredményei amellel szólnak, hogy a 2-es típusú diabetes kialakulása az esetek egy részében megelőzhető. A megelőzésbe bevonható, veszélyeztetett egyének a metabolikus szindróma, ill. a csökkent glukóztolerancia kórismézésével azonosíthatók (1. táblázat) (26). A veszélyeztetett egyének szűrése mindenképpen indokolt, a szűrővizsgálathoz 75 g glukózzal végzett orális glukóztolerancia teszt (OGTT) alkalmazandó (23).

A 2-es típusú diabetes prevencióját célzó nagy klinikai tanulmányok számadatai azt mutatják, hogy a

1. táblázat: A 2-es típusú diabetes kialakulása szempontjából veszélyeztetett egyének (cit. 26)

Veszélyeztetett egyének:

Azok a felnőtt egyének (elsősorban 40 év feletti), ill. serdülők (14–18 év közöttiek), akik az alábbi klinikai ismérvek legalább egyikével rendelkeznek:

Hypertonia (kezelt hypertonia, vagy kezelés nélküli esetben az eseti vérnyomás $\geq 140/90$ Hgmm)

Elhízás

Felnőttek esetén: testtömegindex ≥ 27 kg/m² vagy derék-körfogat > 80 cm nőknél, > 94 cm férfiaknál

Serdülők esetén: az érték meghaladja az életkorra jellemző 90 percentiles értéket

Elsőfokú rokon 2-es típusú diabetesben szenved

Elsőfokú rokonok között korai (férfiaknál 55, nőknél 60 év alatt bekövetkezett) cardiovascularis megbetegedés vagy halálozás szerepel

Anyák, akik 4000 g súlynál nagyobb gyermeket szültek

Anyák, akik terhességük alatt cukorbeteg voltak (gesztációs diabetes)

Érett, kiviselt terhesség esetén alacsony (< 2500 g) születési súllyal rendelkező egyének

Előzményi adatok között szénhidrát- és zsíryanycsere-zavarra utaló adatok szerepelnek (ismert cukorbetegnél nem indokolt cukorterhelést végezni)

Előzményi adatok között cardiovascularis megbetegedés szerepel

legjobb eredmény az életmódbeli tanácsok következetes betartásával érhető el (DPP – 58%-os, DPS – 58%-os relatív kockázatsökkenés). A gyógyszeres kezelés sikere ennél szerényebb (acarbose kritériumtól függően a STOP-NIDDM vizsgálatban 25-36%, metformin a DPP vizsgálatban 31%, orlistat a XENDOS vizsgálatban 37%). A klinikusban a jelenleg rendelkezésre álló eredményekkel kapcsolatban több kérdés merül fel, ezek egy része egyébként az adott közleményekben fellelhető. Napvilágot láttak az eredményekkel kapcsolatban további vélemények (44) és állásfoglalások (1, 2), amelyek a vizsgálatok méltatása mellett a kételyek megfogalmazásának is helyt adtak.

Alapvető kérdés, hogy az intervenció a 2-es típusú diabetes tényleges megelőzését vagy manifestációjának kisleletését jelenti. Más szóval: az egyszerű vagy időben behatárolt beavatkozás (a prevenciót célzó intervenció) hosszabb időre, esetleg az egész életre szóló védelmet biztosít, vagy csak a betegség fellépésének időbeni kitolását eredményezi. Ha az utóbbi az igaz, akkor milyen időtartamról van szó. Ezen alapvető kérdésre ma még nem adható válasz.

További igen fontos kérdés, hogy a 2-es típusú diabetes prevenciója eredményezi-e e betegségtípus alapvető szövődésméneinek, a szív- és érrendszeri megbetegedéseknek a visszaszorítását. E kérdésre sem adható ma még egyértelmű válasz, noha a STOP-NIDDM vizsgálat ilyen vonatkozású eredményei biztatóak. Meg kell említeni azt is, hogy – bár nincs adat a metformin szív- és érrendszeri szövődésményt csökkentő hatásáról a DPP-ben – a metformin monoterápia a UKPDS-ben az újonnan felismert 2-es típusú diabetesesek cardiovascularis megbetegedésének kockázatát számottevően csökkentette (43). Ez felvetette a metformin cardiopro-

tectiv hatásának lehetőségét, de a biztos állásfoglaláshoz további megfigyelések szükségesek (34). A jelenleg zajló vizsgálatok (DREAM, NAVIGATOR, ORIGIN) a 2-es típusú diabetes prevenciójának vizsgálatát, ill. a cardiovascularis szövődésmények regisztrálását egyidejűleg tüzték ki célul, így remélhető, hogy néhány éven belül újabb ismeretekkel rendelkezünk majd a 2-es típusú diabetes és a cardiovascularis szövődésmények együttes megelőzésének lehetőségéről.

A prevenció vizsgálatokban feltehetően erősen motivált betegek vettek részt. A fizikai aktivitás fokozását célzó előírások és körülmények nehezen valósíthatók meg a mindennapi életben (38). A metformint, acarbose-t, ill. orlistatot alkalmazó intervenció vizsgálatokban elég jelentős volt a lemorzsolódás, ennek oka a motiváció megszűnése, ill. gyógyszer-mellékhatás volt. Kérdéses ezért, hogy a mindennapi klinikai gyakorlatban ezek a szerek alkalmasak lesznek-e panaszmentes egyének prevenciót célzó, tartós kezelésére.

Nem eldöntött kérdés az sem, hogy gyógyszeres kezelésre csak az életmód-változtatás hatástalansága esetén kell-e sort keríteni, vagy az már eleve indokolt a kifejezetten veszélyeztetett egyének esetében.

Nem elhanyagolható körülmény a költséghatékonyság vizsgálata sem. Itt nemcsak a gyógyszerek költségét, hanem a dietetikusok, egészségnevelők és tréningszakemberek szolgáltatásainak költségvonzatát is figyelembe kell venni. E téren még további adatokra van szükség, noha ilyen jellegű elemzést is közzöltek már (39).

Egyes antihypertensív szerek, lipidszintcsökkentők és elhízásellenes szerek vizsgálata új adatként bővítette ismereteinket a 2-es típusú diabetes megelőzése terén. E vonatkozásban azonban nem szabad általánosítani, mindig csak az adott tanulmány közölt eredményeit szabad mérlegelni. Még azt sem lehet mondani, hogy a diabetesincidenciát visszaszorító hatás az ACE-gátlókra jellemző, mert egyelőre csak captoprillal, ramiprillal és lisinoprillal vannak kedvező eredményű tanulmányok. További fontos körülmény, hogy az adott vizsgálat placebokontrolllos, vagy összehasonlító volt-e. Nyilvánvaló ugyanis, hogy placebokontrollos tanulmányban az aktív ágon használt gyógyszer előnye a megfigyelt hatás. Ugyanez nem mondható el összehasonlító tanulmányoknál, mert itt nehezen eldönthető, hogy az aktív ágon használt gyógyszer előnyös hatása, vagy az összehasonlító ágon használt szer hátrányos (adott esetben diabetogen) hatása okozta a megfigyelt változást [példa erre a diabetes incidenciájának csökkenése a LIFE tanulmányban (losartan vs. atenolol), ill. az INSIGHT vizsgálat (nifedipin vs. diureticum), vagy az ALLHAT tanulmány (lisinopril vs. amlodipin vs. diureticum)]. Ismert ugyanis az irodalomban (bár az adatok nem teljesen egyöntetűek), hogy béta-receptor-blokkolók, ill. diuretikumok hosszan tartó alkalmazása esetén a szénhidrát-anyagcsere romlására lehet – mellékhatásként – számítani (14).

Jelenlegi, „evidence based” jellegű ismereteink birtokában le kell szögezni, hogy veszélyeztetett egyének körében a 2-es típusú diabetes megelőzése

érdekében életmódbeli és étrendi tanácsok (fokozott fizikai aktivitás, diéta) betartását kell szorgalmaznunk. Ezt fogalmazta meg egyébként az Amerikai Diabetes Társaság ajánlása (1, 2), ill. ugyanez olvasható a Magyar Diabetes Társaság Metabolikus Munkacsoportja állásfoglalásában is (27). Fontos körülmény, hogy az áttekintett gyógyszerek ma Magyarországon diabetesprevenciót célzó indikációval nincsenek regisztrálva.

A gyógyszeres intervenció kérdésének végleges megválaszolása további megfigyeléseket igényel még. Az eredetileg antidiabetikumként használt gyógyszerekkel történő megelőzés továbbra is az érdeklődés előterében áll, jelenleg zajlanak új hatástani csoporthoz tartozó szerekkel (rosiglitazon, nateglinid) azok a nagy prevenció vizsgálatok, amelyeknek eredményei csak néhány év múlva várhatók. Az eredetileg nem antidiabetikumként használt gyógyszerek (antihypertensív szerek, lipidszintcsökkentők, elhízást mérséklő szerek) vizsgálata igen értékes adatként bővítette ismereteinket a 2-es típusú diabetes prevenciója terén. További adatgyűjtés szükséges még azonban annak eldöntéséhez, hogy inkább az elsődlegesen a szénhidrát-anyagcserét befolyásoló és jelenleg antidiabetikumként használatos gyógyszerek, vagy más hatástani csoporthoz tartozó és így más indikációval alkalmazott készítmények (antihypertensív szerek, lipidszintcsökkentők, elhízásellenes szerek) diabetesincidenciát csökkentő „mellékhatása” lesz a jövőben a járható út a 2-es típusú diabetes farmakológiai megelőzése terén.

Köszönetnyilvánítás: A tanulmány az ETT (137/2001) támogatott kutatása keretén belül készült.

IRODALOM: 1. American Diabetes Association, National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases: The prevention or delay of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2002, 25, 743-749. – 2. American Diabetes Association, National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases: The prevention or delay of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2003, 26 (Suppl 1), S62-S69. – 3. Bourn, D. M., Mann J. I., McSkimming és mtsai: Impaired glucose tolerance and NIDDM: Does a lifestyle intervention program have an effect? *Diabetes Care* 1994, 17, 1311-1319. – 4. Bourn, D. M., Mann, J. I.: The 3-yr follow-up of subjects with impaired glucose tolerance or non-insulin-dependent diabetes mellitus in a diet and exercise intervention programme. *Diabetes Nutr. Metab.*, 1996, 9, 240-246. – 5. Buchanan, T. A., Xiang, A. H., Peters, R. K. és mtsai: Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes*, 2002, 51, 2796-2803. – 6. Caro, J. J., Ward, A. J., O'Brien, J.A.: Lifetime costs of complications resulting from type 2 diabetes in the U.S. *Diabetes Care*, 2002, 25, 476-481. – 7. Chiasson, J. L., Josse, R. G., Gomis, R. és mtsai: Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: The STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet*, 2002, 359, 2072-2077. – 8. Chiasson, J., Josse, R. G., Gomis, R. és mtsai: Acarbose can prevent type 2 diabetes and cardiovascular disease in subjects with impaired glucose tolerance: The STOP-NIDDM trial. *Diabetologia*, 2002, 45 (Suppl 2), A104. – 9. Dahlöf, B., Devereux, R. B., Kjeldsen, S. E. és mtsai: Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*, 2002, 359, 995-1003. – 10. Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 346, 393-403. – 11. Eriksson, K. F., Lindgarde, F.: Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise: the 6-year Malmö feasibility study. *Di-*

abetologia, 1991, 34, 891-898. – 12. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N. és mtsai: Pravastatin and the development of diabetes mellitus. Evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*, 2001, 103, 357-362. – 13. Gerő L.: Az ACE-inhibitor kezelés hatása a diabeteszes angiopathiára és a 2-es típusú diabetes kialakulására – a HOPE és a MICRO-HOPE vizsgálat tanulságai. *Diabetologia Hungarica*, 2002, 10, 259-265. – 14. Gress, T. W., Nieto, F. J., Shahar, E. és mtsai: Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.*, 2000, 342, 905-912. – 15. Halmos T., Jermendy Gy.: Metabolikus x-szindróma az ezredfordulón. (Elméleti vonatkozások és gyakorlati teendők). *Orv. Hetil.* 2000, 141, 2701-2709. – 16. Hansson, K., Lindholm, L. H., Niskanen, L. és mtsai: Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet*, 1999, 353, 611-616. – 17. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2002, 360, 7-22. – 18. Heymsfield, S. B., Segal, K. R., Hauptman, J. és mtsai: Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults. *Arch. Intern. Med.*, 2000, 160, 1321-1326. – 19. Holman, R. R., North, B. V., Tunbridge, F. K. E.: Possible prevention of type 2 diabetes with acarbose or metformin. *Diabetic Medicine* 2000, 17 (Suppl 1), A4. – 20. Horton, R.: Childhood obesity: an emerging public-health problem. *Editorial. Lancet*, 2001, 357, 1989. – 21. Hu, F. B., Manson, J., Stampfer, H. és mtsai: Diet, lifestyle and risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345, 790-797. – 22. Jarrett, R. J., Keen, H., Fuller, J. H. és mtsai: Treatment of borderline diabetes: controlled trial using carbohydrate restriction and phenformin. *BMJ*, 1977, 2, 861-865. – 23. Jermendy Gy., Hídvégi T., Hettyési K. és mtsai: Éhomi vagy terhelés utáni vércukorértékre alapozzuk a glukóztolerancia felismerését a metabolikus szindróma szűrősekor? *Orv. Hetil.*, 2002, 143, 2247-2252. – 24. Keen, H., Jarrett, R. J., McCartney, P.: The ten-year follow-up of the Bedford survey (1962-1972): Glucose tolerance and diabetes. *Diabetologia*, 1982, 22, 73-78. – 25. Knowler, W. C., Sartor, G., Melander, A. és mtsai: Glucose tolerance and mortality, including a substudy of tolbutamide treatment. *Diabetologia*, 1997, 40, 680-686. – 26. Magyar Diabetes Társaság Metabolikus Munkacsoportja (Halmos T., Hídvégi T., Jermendy Gy., Káplár M., Korányi L., Pados Gy., Paragh Gy., Zajkás G.): A metabolikus szindróma definíciója, diagnosztikai kritériumrendszere és szűrése. *Orv. Hetil.*, 2002, 143, 785-788. – 27. Magyar Diabetes Társaság Metabolikus Munkacsoportja (Gerő L., Jermendy Gy., Káplár M., Kautzky L., Pados Gy., Paragh Gy., Zajkás G.): A metabolikus szindróma terápiaja. *Orv. Hetil.*, 2003, 144, 1145-1152. – 28. Mancía, G., Brown, M., Castaigne, A. és mtsai: Outcomes with nifedipine GITS or co-amlozide in hypertensive diabetics and nondiabetics in intervention as a goal in hypertension (IN-SIGHT). *Hypertension*, 2003, 41, 431-436. – 29. Manson, J. E., Nathan, D. M., Krolewski, A. S. és mtsai: A prospective study of exercise and incidence of diabetes among US male physicians. *JAMA*, 1992, 268, 63-67. – 30. Mokdad, A. H., Ford, E. S., Bowman, B. A. és mtsai: Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health factors, 2001. *JAMA*, 2003, 289, 76-79. – 31. Pan, X. R., Li, G. W., Hu, Y. H. és mtsai: Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*, 1997, 20, 537-544. – 32. Saloranta, C., Guitard, C., Pecher, E. és mtsai: Nateglinide improves early insulin secretion and controls postprandial glucose excursions in a prediabetic population. *Diabetes Care*, 2002, 25, 2141-2146. – 33. Sartor, G., Schersten, B., Carlström, S. és mtsai: Ten-year follow-up of subjects with impaired glucose tolerance. Prevention of diabetes by tolbutamide and diet regulation. *Diabetes*, 1980, 29, 41-49. – 34. Sasali, A., Leahy, J. L.: Is metformin cardioprotective? *Diabetes Care*, 2003, 26, 243-244. – 35. Sever, P. S., Dahlöf, B., Poulter, N. R. és mtsai: Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2003, 361, 1149-1158. – 36. Sjöström, L., Torgerson, J. S., Hauptman, J. és mtsai: 9th ICO, Sao Paulo, poster, 2002. – 37. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomised to angiotensin-con-

verting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*, 2002, 288, 2981-2997. – 38. *The Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group: The Diabetes Prevention Program (DPP). Description of lifestyle intervention.* *Diabetes Care*, 2002, 25, 2165-2171. – 39. *The Diabetes Prevention Program Research Group: Costs associated with the primary prevention of type 2 diabetes mellitus in the Diabetes Prevention Program.* *Diabetes Care*, 2003, 26, 36-47. – 40. *The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients.* *N. Engl. J. Med.*, 2000, 342, 145-153. – 41. *The Navigator Trial Steering Committee: Nateglinide and valsartan in impaired glucose tolerance outcomes research: rationale and design of the NAVIGATOR trial.* *Diabetes*, 2002, 51, A116. – 42. *Tuomilehto, J., Lindström, J., Eriksson, J. G. és mtsai: Prevention of type 2 dia-*

betes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 344, 1343-1350. – 43. *U. K. Prospective Diabetes Study Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34).* *Lancet*, 1998, 352, 854-865. – 44. *Usitupa, M.: Lifestyles matter in the prevention of type 2 diabetes.* *Diabetes Care*, 2002, 25, 1650-1651. – 45. *Yusuf, S., Gerstein, H., Hoogwerf, B. és mtsai: Ramipril and the development of diabetes.* *JAMA*, 2001, 286, 1882-1885. – 46. *Yusuf, S.: From the HOPE to the ONTARGET and the TRANSCEND studies: challenges in improving prognosis.* *Am. J. Cardiol.*, 2002, 89 (2A), 18A-25A. – 47. *Zimmet, P., Alberti, K. G. M. M., Shaw, J.: Global and societal implications of diabetes epidemic.* *Nature*, 2001, 414, 782-787.

(Jermendy György dr., Budapest, Maglódi út 89-91. 1106
e-mail: gyjermendy@mail.datanet.hu)

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ könyveiből



A rehabilitáció gyakorlata

Szerkesztette: Huszár Ilona,
Kullman Lajos, Tringer László

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

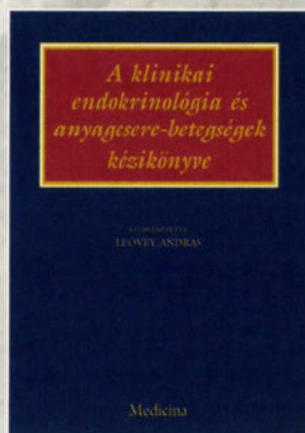
Formátum: 195 x 255 mm Terjedelem: 372 oldal Bolti ár: 3200 Ft

A klinikai endokrinológia és anyagcsere-betegségek kézikönyve

Szerkesztette: Leővey András

E hiánypótló könyv átfogó képet nyújt mindazon ismeretekről és kórképekről, melyek a korszerű endokrinológia, valamint a legfontosabb anyagcsere-betegségek megértéséhez nélkülözhetetlenek. Az elméleti alapokra építkezve tárgyalja a neuroendokrin szerveződést, az életteni és genetikai tényezők szerepét, valamint az in vitro és a képkalkító diagnosztika újabb, fontos ismerveit követnek. Ez a felépítése követte az endokrinológia 14 részletes, gyakorlati jellegű fejezetének, amelyek ismertetik a gyermek- és idősor, valamint a nőgyógyászati endokrinológia sajátosságait, továbbá a szükséges műtéti megoldásokat is. Mindezeket a ma népbetegségnek számító, legfontosabb anyagcsere-betegségek (elhízás, cukorbetegség, zsír- és csontanyagcsere-zavarok) ismertetése követi. Az áttekinthetőséget és a megértést számos ábra és táblázat segíti.

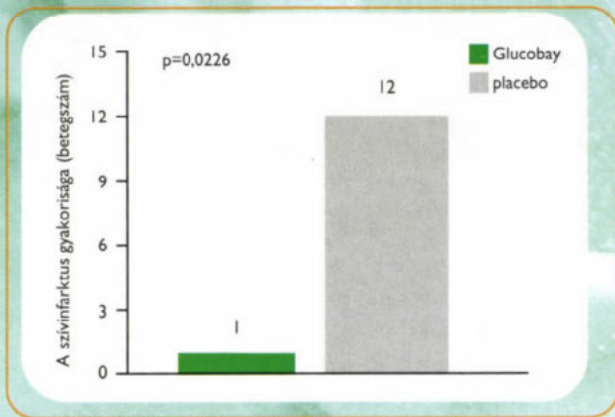
Formátum: 202 x 285 mm Terjedelem: 1054 oldal Bolti ár: 9500 Ft



A Glucobay a postprandialis hyperglycaemia terápiajával csökkenti diabéteszes betegek kardiovaszkuláris rizikóját

-91%

A Glucobay 91%-kal csökkenti a szívinfarktus veszélyét¹



A kardiovaszkuláris betegség vezető halálok a 2. típusú diabéteszben szenvedők között. Sőt a kardiovaszkuláris betegséggel összefüggő mortalitás már a diabétesz kialakulását megelőzően, a csökkent glükóztolerancia állapotában is fokozott.

A **STOP-NIDDM**^{*} vizsgálat az első olyan prospektív klinikai vizsgálat, ami igazolta a postprandialis hyperglycaemia, valamint a 2. típusú diabétesz, a magas vérnyomás és a kardiovaszkuláris megbetegedések kialakulása közötti ok-okozati összefüggést csökkent glükóztoleranciával rendelkező népesség körében.

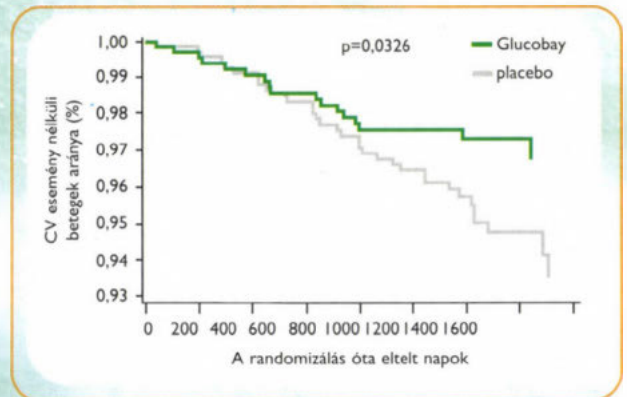
Irodalom: I. J.L. Chiasson et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with Impaired Glucose Tolerance. The STOP NIDDM Trial. JAMA, July 23/30, 2003-Vol.290

* Study **TO Prevent NIDDM** vizsgálat



-49%

A Glucobay 49%-kal csökkenti bármely CV esemény veszélyét¹



A **Glucobay**[®], amely hatékonyan csökkenti a postprandialis vércukorszintet, a **STOP-NIDDM**^{*} vizsgálat több mint három éve alatt jelentősen csökkentette a kardiovaszkuláris betegségek gyakoriságát. Kilencvenegy százalékkal csökkentette a miokardiális infarktus, 49%-kal a kardiovaszkuláris események előfordulását. Emellett a **Glucobay**[®] a vizsgálat során a diabétesz kialakulásának a veszélyét is 36%-kal csökkentette.



Glucobay[®]
A ma terápiaja a jövő záloga

Erozív polyarthrititis agammaglobulinaemiás betegnél. A primer immundeficiens állapotok reumatológiai vonatkozásai

Mihola Dóra dr., Frint Balázs dr. és Balogh Zsolt dr.

Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet,
III. Általános és Gyermekreumatológiai Osztály, Budapest (osztályvezető főorvos: Balogh Zsolt dr.)

A szerzők röviden ismertetik azokat a primer immundeficienciákat, melyekben leggyakrabban jelentkeznek ízületi panaszok: a Bruton-féle X-hez kötött agammaglobulinaemiát, a közönséges variábilis immunhiányt és a szelektív IgA-deficienciát. Ezekhez a kórképekhez általában viszonylag benignus, aszeptikus, nem erozív polyarthrititis, vagy szeptikus, elsősorban *Mycoplasma*, *Ureaplasma* által okozott arthrititis társul. A szerzők bemutatnak egy immundeficiens beteget, akinek polyarthritise szokatlanul nagy aktivitású és kimondottan destruktív.

Kulcsszavak: primer immundeficiencia, X-hez kötött agammaglobulinaemia, közönséges variábilis immunhiány, szelektív IgA-deficiencia, erozív polyarthrititis

Agammaglobulinaemic patient with erosive polyarthrititis. Primary immunodeficiency diseases with rheumatic manifestations. This article reviews the most common forms of primary immunodeficiencies with articular involvement: X-linked (Bruton's) agammaglobulinaemia, common variable immune deficiency and selective IgA deficiency. The most commonly observed types of arthritis in these disorders are benign, aseptic, characteristically non-erosive polyarthrititis and infective arthritis caused by *Mycoplasmas* or *Ureaplasmas*. The authors present the case of a patient with immunodeficiency whose polyarthrititis was found to be unusually severe and destructive.

Key words: primary immunodeficiency, X-linked agammaglobulinaemia, common variable immune deficiency, selective IgA deficiency, destructive polyarthrititis

A primer immundeficienciával járó kórképek viszonylag ritkák. Változatosan osztályozhatjuk őket, a WHO 1996-os ajánlása (32) szerint a kategorizálás alapját az képezi, hogy a defektus elsődlegesen a T-sejtek vagy a B-sejtek minőségét, ill. mennyiségét érinti-e. Ezért mielőtt betegünk esetéről beszámolnánk, összefoglaljuk a primer immundeficienciák közül a dominálóan antitesthiányos állapotokat okozó B-sejt-zavarokat, reumatológiai szempontból ugyanis ezeknek van elsődleges jelentőségük (1. táblázat).

Leggyakrabban az X-hez kötött v. Bruton-féle agammaglobulinaemia (XLA), a közönséges variábilis immunhiány (common variable immunodeficiency CVID) és a szelektív IgA-hiány (sIgAD) esetében találkozhatunk ízületi panaszokkal, elsősorban

septikus arthritisszel és aszeptikus, általában nem erozív polyarthritisszel (25, 28). Ezekhez az immunhiányos állapotokhoz, főleg a CVID-hez és a szelektív IgA-hiányhoz azonban autoimmun kórképek is sűrűbben társulnak, amik szintén gyakran járnak ízületi bántalommal. A társulás feltehetően annak köszönhető, hogy a CVID és a sIgAD patogenezisében szerepet játszik a HLA-DQ/DR locus érintettsége, egyre többen felvetik, hogy autoimmun kórképekről van szó (22, 37).

A primer agammaglobulinaemiásokról, ill. hypogammaglobulinaemiásokról (PH) általánosságban elmondható, hogy mivel károsodott a kórokozók elleni antitestválasz (2), igen gyakran szenvednek rekuráló sinopulmonalis, gastrointestinalis infekcióktól. A betegek kb. 20–30%-ában jelentkeznek a fent leírt arthritisek, és bár általában a visszatérő fertőzések hívják fel a figyelmet az immunhiányos állapotra, van, hogy csak a reumatológián derül fény az addig tünetmentes deficienciára. Ezt azért kell hangsúlyozni, mert a reumatológiai kezelés során alkalmazott gyógyszerek között több is van, ami szekunder hypogammaglobulinaemiát okoz, például az arany, a d-penicillamin, a sulphasalasin, az azathioprin, a cyclophosphamid.

Rövidítések: CVID = közönséges variábilis immunhiány; IP = interphalangealis; IVIG = intravénás immunglobulin; JCA = juvenilis krónikus arthrititis; JRA = juvenilis rheumatoid arthrititis; MTP = metacarpophalangealis; PH = primer hypogammaglobulinaemia; RA = rheumatoid arthrititis; sIgAD = szelektív IgA-deficiencia; SLE = szisztémás lupus erythematosus; SPA = spondylitis ankylopoetica; XLA = X-hez kötött, Bruton-féle agammaglobulinaemia

1. táblázat: Az antitesthiányos állapotok jellemzői

Kórkép	Szérum Ig-szint	Cirkuláló B-sejtek
1. X-hez kötött (Bruton) agammaglobulinaemia	Minden izotípus csökkent	Jelentősen csökkent
2. Nem X-hez kötött hyper- IgM-szindróma	IgM és IgD emelkedett vagy normális, a többi izotípus csökkent	IgM-et és IgD-t hordozó sejtek vannak, a többi hiányzik
3. Ig-nehéz lánc gén deléción	IgG1 vagy IgG2, IgG4 hiányzik, néhány esetben IgE és IgA2 is hiányzik	Normális vagy csökkent
4. Kappa-lánc deficiencia	Ig(κ) csökkent, antitestválasz normális vagy csökkent	Kappa-hordozó sejtek száma normális vagy csökkent
5. Szelektív IgG-alsztály-deficiencia IgA-deficienciával vagy anélkül	Egy vagy több IgG-izotípus csökkent	Normális vagy éretlen
6. Antitesthiány normális Ig-szintekkel	Normális	Normális
7. Közönséges variábilis immunhiány	Változó mértékű csökkenés több izotípusban	Normális vagy csökkent
8. IgA-deficiencia	IgA1 és IgA2 csökkent	Normális vagy csökkent sIgA+
9. Átmeneti hypogammaglobulinaemia gyermekkorban	IgG és IgA csökkent	Normális
10. Autoszomális recesszív agammaglobulinaemia	Minden izotípus csökkent	Jelentősen csökkent

A gyógyszerindukált hypogammaglobulinaemiát el kell különíteni a primer immunhiánytól, az előbbi kezelésében a kiváltó szer elhagyása elsődleges jelentőségű.

X-hez kötött, Bruton-féle agammaglobulinaemia (XLA)

Az 1952-ben Bruton által leírt immundeficiencia fiúknál jelentkezik, általában 6–9 hónapos korban, mikorra az anyai immunglobulinok mennyisége teljesen lecsökken. Ettől kezdve a betegek állandóan visszatérő fertőzésekkel küzdenek, melyek többnyire *Pneumococcus*, *Streptococcus*, *Haemophilus* által okozott sinopulmonalis kórképek. A betegek vizsgálatakor jellemző lelet, hogy a tonsillák kicsik, nyirokcsomók nem tapinthatók. Arthritis az XLA-s betegek 20%-ában alakul ki pyogen baktériumok, vírusok és mycoplasmák következtében. Az arthritis jellemzően nem destruktív.

A diagnosztikus kritériumok közé tartozik, hogy az IgG kevesebb mint 2 g/l, IgM, az IgA szintje a normálérték alsó határa alatt legyen. (Gyermekeknél az életkornak megfelelően meghatározott az értéktartomány.) A periférián nincsenek B-sejtek, de a csontvelőben vannak B-sejt-előalakok. Ebben a PH formában tehát a B-sejtek érési zavarával állunk szemben, aminek az oka az ún. Bruton tirozin-kináz (Btk) gén mutációja, minek következtében a Btk szintje csökkent vagy kimutathatatlan, a B-sejt-éréshez pedig erre lenne szükség. A sejt immunitás nem károsodott.

A kórkép terápiaja az intravénás immunglobulin szubsztitúció (IVIg), 3–4 hetente 400–600 mg/ttkg dózisban (23). Több csoport is beszámol ennek hatásosságáról (6), *Quartier és társai* például leírják (30), hogy azok a betegek, akik legalább 250 mg/ttkg dózisban kaptak IVIG-et háromhetente, a korábbi 40%-kal szemben csak 6%-ban igényeltek kórházi kezelést bakteriális fertőzés miatt (egy évre vetítve).

Közönséges variábilis immunhiány (common variable immunodeficiency CVID)

A másik jelentős PH a CVID, mely klinikailag hasonló az XLA-hoz, de ritkább: 1:10 000–1:50 000 a prevalenciája. Általában csak 15–30 éves korban jelentkezik, férfiak és nők csaknem egyenlő arányban érintettek lehetnek. Fizikálisan gyakran észlelhetők megnövekedett tonsillák, nyirokcsomók, splenomegalia. Elsősorban az IgG- és IgA- szintek alacsonyak. A B-sejtek száma lehet normális vagy csökkent, de *in vivo* nem képesek antitesttermelésre. Korábban azt gondolták, a B-sejtben van a hiba, hiszen *in vitro* sokáig nem sikerült Ig-produkcióra bírni. Mostanra azonban valószínűbbnek látszik, hogy a T-sejt – B-sejt interakció nem megfelelő (8, 16, 17, 20). A B-sejtek plazmasejtje alakulásának elmaradását okozhatja az is, ha kevés a T-helper sejt, sok a T-suppresszor sejt, vagy autoantitestek termelődnek a B- vagy T-sejtek ellen az alacsony Ig-szintek dacára, illetve a CVID-esek egy csoportjában a kezdeti feltételezésnek megfelelően valóban intrinsic B-sejt-defektusról van szó (1, 24). A fentiekből az is kitűnik, hogy a CVID-ben a T-sejt-vonal is gyakrabban érintett (9, 36). A CVID genetikai háttere tisztázatlan, az esetek leggyakrabban sporadikusan fordulnak elő, de családi halmozódást is észleltek már (5).

A terápia megegyezik az XLA-nál leírttal: intravénás immunglobulin szubsztitúció szükséges, de beszámoltak sikeres kezelésről tumornekrózis faktor- (TNF) antagonistával, etanercepttel (34) és interleukin-2 szubsztitúcióval is (7).

Szelektív IgA-deficiencia

Ez az egyik leggyakoribb PH, előfordulási gyakorisága 1:700. Ezek a betegek szintén respiratorikus, gastrointestinalis és urogenitalis fertőzésekkel jelentkeznek, de lehetnek aszimptomatikusak is. A szerepe-

gatív spondarthritisiek, juvenilis krónikus arthritis, egyes leírások szerint a klasszikus RA is egyértelműen gyakoribb ebben a betegcsoportban, a JCA-sok 1-6%-ában találhatunk IgA-szint-eltérést is (26). A szérum IgA-szintje kevesebb, mint 0,50 g/l (fel-nőttben). Néhány betegben emellett egyes IgG-altípusok (elsősorban IgG2, IgG4), és néha az IgE is csökkent mennyiségben vannak jelen, az IgM szintje pedig emelkedett lehet. Az IgA-hiány oka feltehetően az IgA-specifikus B-sejtek érési zavara, de az esetek kb. 40%-ában IgA-ellenes antitestek találhatóak a szérumban. Az autoantitestek incidenciája általában egyébként is magas (antinuclearis antitest pozitívitas is előfordulhat), ezért immunglobulinkészítmények adása ebben a betegcsoportban kerülendő, mert az abban található, szubsztituáláshoz amúgy sem elegendő mennyiségű IgA anafilaxiás reakciót válthat ki. Pillanatnyilag nem ismert olyan módszer, amivel az IgA-t szelektíven pótolni vagy termelődését provokálni lehetne, ezért a rekurrens infekciók agresszív antibiotikus terápiájára kell szorítkozni.

A kórkép valószínűleg autoszómáisan öröklődik. CVID-es szülők gyermekei között is gyakoribb a S-IgAD, így felmerül a 6. kromoszóma MHC II régiójának érintettsége is.

A reumatológiai manifesztációk

A fent tárgyalt primer immundeficienciákban megjelölő reumatológiai manifesztációkat számtalan variációban csoportosítják az irodalomban (18, 33). Figelembe véve a terápiás konzekvenciákat, alapvetően két arthritis típus elkülönítésének van értelme, ez pedig a szepikus arthritis és az aszeptikus, nem erozív polyarthritis

1. A szepikus arthritiseket az immundeficiens betegekben érdekes módon általában nem a szokásos tokos kórokozók idézik elő. Elsődleges jelentőségűek viszont a *Mycoplasma* és *Ureaplasma* (korábban *T-mycoplasma*) nemébe tartozó kórokozók: a *M. hominis*, *M. pneumoniae*, *U. urealyticum*, sőt még az amúgy nem (ember)patogén *M. salivarium* és *M. felis* (4) is okozhatnak súlyos fertőzéseket. Az ezek által kiváltott arthritis gyakran több ízületet érint, nemritkán erozív jellegű. Az ízületi punctatum nem feltétlenül purulens. Jelen lehetnek subcutan abscessusok is, amik reumás csomók benyomását kelthetik.

Sokan vizsgálták, hogy mi az a tényező, aminek következtében hypogammaglobulinaemiában a mycoplasmák ilyen jelentős szerephez jutnak (31). Az már 1966 óta ismert, hogy egészséges emberben a mycoplasmák légzőrendszeri invázióját az antitestek megakadályozzák, antitesthiányos állapotokban azonban ez nagy valószínűséggel bekövetkezik (14, 38). A szervezetben extraarticularisan – leggyakrabban az urogenitalis rendszerben (13, 35) és a légzőrendszerben – jelen levő mycoplasmát a neutrophil granulocytá fagocitálja, de nem inaktíválja. Ha az ízületet mikrotrauma éri, vagy már eleve gyulla-

dás van jelen, az fehérvérsejt-migrációt idéz elő, így a mycoplasmát a fehérvérsejt szállíthatja az ízületbe, ahol a synovialis folyadék ideális közeget biztosít szaporodásához. A mycoplasmafertőzés immundeficiens betegekben az arthritisen kívül gyakran jelentkezik sinusitis, pneumonia, cystitis, salpingitis, cellulitis, osteomyelitis formájában is (12, 15).

A mycoplasmák detektálásának legmegbízhatóbb módszere a synovialis folyadék vagy synovialis hártya biopsziás mintájának PCR-vizsgálata, szokásos táptalajokon ugyanis a mycoplasmák nem szaporodnak, a haemocultura negatív lehet még akkor is, ha a betegnek szabályos szepikus tünetei vannak. Több szerző szerint immundeficiens beteg szepikus arthritisé esetén a kórokozó ismerete nélkül is mycoplasmafertőzésnek megfelelő antibiotikus terápiát kell alkalmazni. Első választandó szer az i. v. doxycyclin volna, ez azonban nincs forgalomban. Ennek hiányában a doxycyclin per os adandó 12 héten át vagy i. v. tetracyclin, ezeket rezisztens esetben erythromycinnel, ofloxaccinnal érdemes kombinálni (3, 21).

2. Az aszeptikus polyarthritis igen hasonlít a klasszikus rheumatoid arthritishez, bár reumafaktor nincs jelen, és az erozív megjelenés ritka. Subcutan csomók kísérhetik ezt is, amik hisztológiailag is nagyon hasonlítanak a rheumatoid csomókra. Patogenezise azonban több ponton is eltér a klasszikus RA-étől (27), és ez a polyarthritis látványosan javul az IVIG terápiától. Ha a benignusnak vélt polyarthritis destruktív válik, felmerül a két arthritis-típus ötvöződésének lehetősége, vagyis hogy az aszeptikus polyarthritis „felülfertőződött”. Ilyenkor is általában az *U. urealyticum* és a *M. hominis* a kórokozó, amiket nyilván a már jelen levő gyulladás vonz (neutrophil granulocytákba zártan) az ízületbe, ennek megfelelő antibiotikumos terápia is szükségeltetik az IVIG mellé.

Esetismertetés

A beteg, akinek esetét ismertetjük, egy 20 éves afganisztáni fiatalember, aki két éve él Magyarországon. Családi anamnéziséből kiemelendő, hogy két húga nem sokkal 6 hónapos kor után hasmenéssel járó, nem pontosan azonosított fertőzőes betegségben meghalt. Betegünk 8 éves koráig panaszmentes volt és megfelelően fejlődött, ezután azonban mind gyakrabban jelentkeztek lázas állapotok, hasmenések. Immunhiányos állapotát Afganisztánban ekkor nem diagnosztizálták, de felfigyeltek splenomegaliájára és egy megnagyobbodott nyaki nyirokcsomó szövettani vizsgálat alapján Hodgkin-lymphomát vélelmeztek. Cyclophosphamid, prednisolon kezelés mellett a nyaki régiót irradiálták is. Ízületi panaszai 4 éve, 16 éves korában kezdődtek néhány nagyízületének duzzadtá és fájdalmasá válásával. A beteg elmondása szerint az ízületi gyulladás közepes aktivitású volt, néha átmeneti hőemelkedéssel járt, de mozgásának nagymértékű nehezítetttségéhez nem vezetett, NSAID és kis dózisu per os szteroidterápiával kontrollálható volt.

Három évvel ezelőtt általános állapota romlani kezdett: gyakoribbá vált, majd csaknem állandósult a lázas állapot,

sokat fogyott, anaemia fejlődött ki, ízületi fájdalmai is fokozódtak. A reggelenként jelentkező zöldes köpetürítés miatt felvetődött a tbc gyanúja, aminek igazolásáról nem tudunk, de 6 hónapig gátlószeres kezelést kapott Afganisztánban. Ezután települt át Magyarországra. Itt a tbc lehetőségét kizárták, pulmonalis panaszait krónikus bronchitisnek tulajdonították, és bár kórokozót nem sikerült identifikálni, ex juvantibus Augmentin terápiát kezdtek, aminek hatására panaszai átmenetileg enyhültek, láztalanná vált.

Ízületi állapotában 1999 telén drámai progresszió következett be. A jobb térd és jobb könyök szinte mozdíthatatlan lett, a beteg járásképtelenné vált, a jobb csuklóban és bal könyökben mérsékelt synovitis alakult ki. Süllyedése a korábbi 20 mm/h körüli átlagos értékről 90 mm/h-ra emelkedett, CRP 130 mg/l lett magas, szeptikus jellegű láz kíséretében. Ekkor derült fény agammaglobulin-aemiájára (detektálhatatlanul alacsony IgG-, IgA-, IgM-szintekkel), immunológiai osztályra került. A cephalosporin + metronidazol kombináció nem sokat változtatott a szeptikus lázon, ezért elhagyták, majd Sandimmun kezdtek adni, csekély eredménnyel. Ízületi panaszain a nagy dózisú i. v. szteroid sem segített, a röntgenképeken csontdestrukció volt látható. Ekkor láttuk először konziliumban (dr. B. Zs.) a beteget, akinek olyan fájdalmai voltak, hogy vizsgálni is alig lehetett. Felvetődött az immundeficiens állapot talaján kialakult, több ízületet érintő szeptikus arthritis lehetősége. Ezt támasztotta alá a Ga-szcintigráfia, mely az érintett ízületek felett nagyfokú dúsulást mutatott, valamint az is, hogy az ismét elkezdett, de megváltoztatott kombinált antibiotikus terápia (clindamycin + ciprofloxacín) hatására a beteg láztalanná vált.

A hemokultúra minden alkalommal negatív volt, csakúgy, mint a legkülönbözőbb kórokozók kimutatására irányuló vizsgálatok (HBV, HCV, EBV, CMV, HIV, HSV1, HSV2, Adenovírus, Candida, Aspergillus, Brucella, Yersinia, Salmonella, Helicobacter pylori, Borrelia, Chlamydia, Ureaplasma DNS, Mycoplasma hominis DNS). Ízületi punctatumot a beteg állapota miatt nem sikerült nyerni. Az immunológiai osztályon ismét történt nyirokcsomó-biopszia, ami kizárta a lymphoreticularis malignomák és a tuberkulózis lehetőségét, és az immundeficiens állapotnak megfelelőnek találta a centrum germinativumok hiányával. Flow cytometriás vizsgálat a CD19+ B-lymphocyták számát jelentősen csökkentenek mutatta (0,4%), a CD4+ sejtek száma szintén alacsonyabb, míg CD8+ lymphocyták száma emelkedett volt. A C3 komplement kompartment szintje lényegesen magasabb volt, ami alternatív komplementaktivációra utal. Mindezek eredményeképpen a közönséges variábilis immunhiány (CVID) diagnózis született.

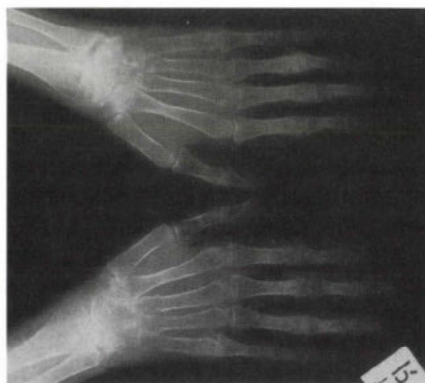
Osztályunkra ezek után már javuló állapotban került, láztalanul (We: 18 mm/h), bár még mindig erős fájdalmai voltak. A bal könyökből származó folyadék makroszkóposan purulensnek imponált, de tenyésztéssel nem sikerült kórokozót kimutatni. A beteg HLA-típezése is megtörtént, HLA B27 és HLA DR 1, 4, 5 negatívnak bizonyult. Az antibiotikum terápiát folytattuk, szteroiddózisa 32 mg volt per os, 400 mg/ttkg IVIG-et kapott. Előbb mankóval, majd anélkül is járóképesévé vált. Az antibiotikumterápiát toxico-dermátis tünetek megjelenése miatt leállítottuk, Salasopyrin bázisterápiát indítottunk és szteroidját is csökkenteni kezdtük. Egy évvel ezelőtt ismét felerősödtek polyarthritises panaszai, ezért kezelése ciklosporinnal bővült.

A gyulladás továbbra is elsősorban a nagy ízületekre lokalizálódott, de újabb ízületek is érintetté váltak: bal csukló, mindkét sternoclavicularis ízület, egy-egy kéz-, ill. láb-kisízület, a sacroiliacalis ízületek (1. ábra). Gerincérintettsége nincs.



1. ábra: Anteroposterior medencefelvétel, kétoldali sacroileitis

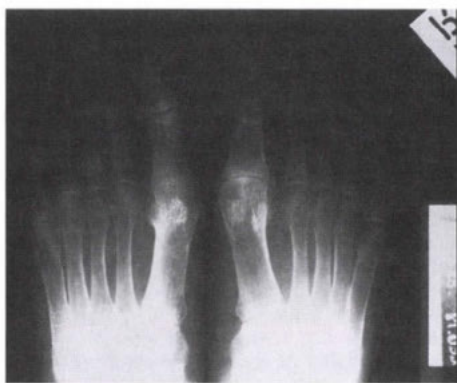
A betegség aktivitása tehát meglehetősen hullámszerűnek mondható. Jelenleg a rendszeres, havonkénti IVIG-szubsztitúció mellett Salasopyrinnel polyarthritise mérsékelt aktivitású, de destruktív tovább fokozódtak: jelentős radiológiai destruktio észlelhető 1–2 kéz-kisízület, mindkét csukló (2. ábra), a jobb könyök (3. ábra), a jobb váll röntgenfelvételein, ankylosis a bal I. MTP és jobb I. IP ízületben (4. ábra).



2. ábra: Összehasonlító anteroposterior kézfelvétel, mindkét csukló, mindkét V. metacarpophalangealis ízület, bal oldali IV. proximalis interphalangealis ízület destruktív elváltozása látható



3. ábra: Jobb könyök, súlyos destruktio a humeroulnaris ízületben



4. ábra: Összehasonlító anteroposterior láb felvétel, ankylosis a bal I. metacarpophalangealis és a jobb I. interphalangealis ízületben

Megbeszélés

A szakirodalom, melyet ehhez a cikkhez felhasználunk, számtalan esetet ismertet. Vannak köztük nem erozív polyarthritises (19), erozív monoarticularis arthritises (11) és erozív polyarthritises (10, 29) betegek is. Van, akinél igazolódott a fertőzés, van, aki valószínűleg aszeptikus volt. A mi betegünkhöz hasonlót azonban nem találtunk a leírások között.

Az első probléma betegünkkel kapcsolatban az immunológiai diagnózis. A WHO korábban már idézett jelentése is megemlíti, hogy gyakran nem választható el egymástól egyértelműen az XLA és a CVID. Itt azt ajánlják, hogy férfi beteg esetén alacsony Ig-szintek mellett, különösen, ha a B-sejt-szám is csökkent, XLA-t kell diagnosztizálni. Mások a B-sejt-számnak nem tulajdonítanak ilyen nagy jelentőséget, és elfogadhatónak találják alacsony voltát CVID-ben is. Az XLA-nak az is ellentmond, hogy a beteg panaszai nem jelentkeztek 8 éves kora előtt; igaz, ez az életkor a CVID szokásos megjelenési idejének sem felel meg. Amióta csak orvosi megfigyelés alatt áll páciensünk, lymphadenopathiája, splenomegaliája kisebb-nagyon mértékben mindig jelen volt, ami a CVID-re jellemző, és a T-sejt-eltérések is ebbe az irányba mutatnak. A kérdést egyértelműen a Bruton-féle tirozinkináz génjének kimutatásával lehetne tisztázni, tudomásunk szerint azonban ez a vizsgálat Magyarországon nem elérhető. Szerencsére sem a kezelést tekintve, sem reumatológiai szempontból nincs sorsfordító jelentősége a pontosabb diagnózisnak, hiszen IVIG terápiát mindenképpen igényel, polyarthritise pedig úgyis különbözik minden eddig megfigyelttől.

A reumatológiai betegségről még nehezebb nyilatkozni. Mielőtt a beteg hozzánk került, már négy éve voltak több ízületet érintő panaszai, ám ezeket egyszerű fájdalomcsillapítókkal uralni lehetett; eddig a fentebb leírt aszeptikus, nem erozív polyarthritistről lehetett szó. A szeptikus epizódot 2 évvel ezelőtt valamely *Mycoplasma*, *Ureaplasma* faj okozhatta, hiszen akkor ezekre irányuló vizsgálat nem történt, más kórokozót pedig nem sikerült kimutatni. A módosított

antibiotikumterápia azért bizonyulhatott hatásosnak, mert jobban megfelel ezeknek a szokatlanan fertőző ágenseknek. Elképzelhető, hogy a polyarthritist a szeptikus komponens súlyosbította, mely a későbbiekben steril, reaktív arthritis formájában folytatódott volna. E feltételezés mellett szólhatna a sacroileitis, a sternoclavicularis ízületi érintettség, ill. a láb kisízületi ankylosis is. Jelenleg fertőzésnek nyomát klinikailag nem észleljük, PCR-technikával sem sikerült *Mycoplasma* vagy *Ureaplasma* DNS-t kimutatni az ízületi folyadékban. A polyarthritise viszont kisebb aktivitással még mindig jelen van, jóllehet a szakirodalom szerint ennek az IVIG hatására meg kellett volna szűnnie, ha valóban az immundeficienciához társuló aszeptikus polyarthritistről lenne szó.

Differenciáldiagnosztikai szempontból juvenilis krónikus arthritis szisztémás formája, vagy felnőttkori Still-betegség jöhet szóba, de az, hogy a betegség antibiotikumra reagált, nem erre utal. A betegnek jelenleg szimmetrikus, kis és nagy ízületeket egyaránt érintő és destruáló polyarthritise van, ami leginkább a klasszikus rheumatoid arthritisre emlékeztet, de a beteg HLA-típusa negatív lett és – bár ez az alacsony Ig-szintek miatt nem meglepő – végig szeronegatív volt.

A felmerülő kérdések ellenére büszkén mondhatjuk el, hogy a beteg, aki 2–3 évvel ezelőtt gyakorlatilag mozgásképtelen volt, a fájdalmak miatt vizsgálni is alig lehetett, ma minden segédeszköz nélkül jár, egyes ízületek mozgástartományának enyhe beszűkülése mellett önálló életvitelre képes.

IRODALOM: 1. Agematsu, K., Futatani, T., Hokibara, S. és mtsai: Absence of memory B cells in patients with common variable immunodeficiency. *Clin. Immunol.*, 2002, 103, 34-42. – 2. Al-Herz, W., McGeady, S. J.: Antibody response in common variable immunodeficiency. *Ann. Allergy. Asthma Immunol.*, 2003, 90, 244-247. – 3. Asmar, B. I., Andresen, J., Brown W. J.: *Ureaplasma urealyticum* arthritis and bacteraemia in agammaglobulinaemia. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1998, 17, 73-76. – 4. Bonilla, H. F., Chenoweth, C. E., Tully, J. G. és mtsai: *Mycoplasma felis* septic arthritis in a patient with hypogammaglobulinaemia. *Clin. Infect. Dis.*, 1997, 24, 222-225. – 5. Braig, D. U., Schaffer, A. A., Glocker, E. és mtsai: Linkage of autosomal dominant common variable immunodeficiency to chromosome 5p and evidence for locus heterogeneity. *Hum. Genet.*, 2003, 112, 369-378. – 6. Busse, P. J., Razvi, S., Curningham-Rundles, C.: Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. *J. Allergy. Clin. Immunol.*, 2002, 109, 1001-1004. – 7. Curningham-Rundles, C., Bodian, C., Ochs, H. D. és mtsai: Long-term low-dose IL-2 enhances immune function in common variable immunodeficiency. *Clin. Immunol.*, 2001, 100, 181-90. – 8. Durandy, A.: Terminal defects of B lymphocyte differentiation. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, 2001, 1(6), 519-524. – 9. Eisenstein, E.: Abnormalities of lymphocyte function in patients with normal T-cell phenotypes; and Jaffe JS: Abnormalities of CD8+ T-cell function in a subgroup of patients with common variable immunodeficiency. In: Sneller MC, moderator. *New insights into common variable immunodeficiency. Ann. Intern. Med.*, 1993, 118, 720-730. – 10. Ferrari, R., Ford, P. M.: Erosive juvenile arthritis in a patient with common variable hypogammaglobulinaemia. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 1994, 12, 573-580. – 11. Forgas, P., Kundsín, R. B., Margles, S. W. és mtsai: A case of *Ureaplasma urealyticum* septic arthritis in a patient with hypogammaglobulinaemia. *Clin. Infect. Dis.*, 1993, 16, 293-294. – 12. Frangogiannis, N. G., Cate, T. R.: Endocarditis and *Ureaplasma urealyticum* osteomyelitis in a hypogammaglobulinaemic patient. A case report and a review of the literature. *J. Infect.*, 1998, 37, 181-198. – 13. Franz, A., Webster, A. D., Furr, P. M. és mtsai: *Mycoplasma* arthritis in patients with primary immunoglobulin deficiency: clinical features and outcome in 18 patients. *Br. J. Rheumatol.*, 1997, 36, 661-668. – 14. Furr, P. M., Taylor-Robinson, D.,

Webster, A. D.: Mycoplasmas and Ureaplasmas in patients with hypogammaglobulinaemia and their role in arthritis: microbiological observations over twenty years. *Ann. Rheum. Dis.*, 1994, 53, 183-187. – 15. Gelfand, E. W.: Unique susceptibility of patients with antibody deficiency to mycoplasma infection. *Clin. Infect. Dis.*, 1993, 17 (Suppl 1), 250-253. – 16. Grimbacher, B., Hutloff, A., Schlesier, M. és mtsai: Homozygous loss of ICOS associated with adult onset common variable immunodeficiency. *Nat. Immunol.*, 2003, 4, 261-268. – 17. Groth, C., Drager, R., Warnatz, K. és mtsai: Impaired up-regulation of CD70 and CD86 in naive (CD27-) B cells from patients with common variable immunodeficiency (CVID). *Clin. Exp. Immunol.* 2002, 129, 133-139. – 18. Hansel, T. T., Haeney, M. R., Thompson, R. A.: Primary hypogammaglobulinaemia and arthritis. *Br. Med. J.*, 1987, 295, 174-175. – 19. Hermaszewski, R., Ratnavel, R., Webster, A.D.B. és mtsai: Rheumatoid arthritis in a patient with primary hypogammaglobulinaemia. *Br. J. Rheumatol.*, 1993, 32, 636-639. – 20. Jacquot, S., Macon-Lemaître, L., Paris, E. és mtsai: B cell co-receptors regulating T cell-dependent antibody production in common variable immunodeficiency: CD27 pathway defects identify subsets of severely immunocompromised patients. *Int. Immunol.*, 2001, 13, 871-876. – 21. Kochbati, S., Boussema, F., Khamassi, N. és mtsai: Efficacy of cyclines in agammaglobulinemia arthritis. *Tunis. Med.*, 2002, 80, 696-702. – 22. Kralovicova, J., Hammarstrom, L., Plebani, A. és mtsai: Fine-scale mapping at IGAD1 and genom-wide genetic linkage analysis implicate HLA-DQ/DR as a major susceptibility locus in selective IgA deficiency and common variable immunodeficiency. *J. Immunol.* 2003, 170, 2765-2775. – 23. Kratka, Z., Bartova, J., Krystufkova, O. és mtsai: Effect of intravenous immunoglobulins on in vitro immunoglobulin formation in patients with antibody immunodeficiency. *APMIS*, 2002, 110, 205-213. – 24. Kruetzmann, S., Rosado, M. M., Weber, H. és mtsai: Human immunoglobulin M memory B cells controlling Streptococcus pneumoniae infections are generated in the spleen. *J. Exp. Med.*, 2003, 197, 939-945. – 25. Lee, A. H., Levinson, A. I., Schumacher, H. R.: Hypogammaglobulinaemia and rheumatic disease. *Arthritis Rheum.* 1993, 22, 252-264. – 26. Pelkonen, P., Savilahti, E., Mäkelä, A. L.: Persistent and transient IgA deficiency in juvenile rhe-

umatoid arthritis. *Scand. J. Rheumatol.*, 1983, 12, 273-279. – 27. Pitone, N., Jolliffe, V. A., Cauli, A. és mtsai: Do B cells influence disease progression in chronic synovitis? Lessons from primary hypogammaglobulinaemia. *Rheumatology (Oxford)*, 2000, 39, 1280-1285. – 28. Preston, S. J., Buchanan, W. W.: Rheumatic manifestations of immune deficiency. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 1989, 7, 547-555. – 29. Puchal, X., Hilliquin, P., Renoux, M. és mtsai: Ureaplasma urealyticum destructive septic polyarthritis revealing a common variable immunodeficiency. *Arthritis Rheum.*, 1995, 38, 1524-1527. – 30. Quartier, P., Debre, M., De Blic, J. és mtsai: Early and prolonged intravenous immunoglobulin replacement therapy in childhood agammaglobulinaemia: a retrospective survey of 31 patients. *J. Pediatr.*, 1999, 134, 589-596. – 31. Roifman, C. M., Rao, C. P., Lederman, H. M. és mtsai: Increased susceptibility to Mycoplasma infection in patients with hypogammaglobulinaemia. *Am. J. Med.*, 1986, 80, 590-594. – 32. Rosen, F. S., Wedgwood, R. J. P., Eibl, M. és mtsai: Primary immunodeficiency diseases. Report of a WHO Scientific Group. *Clin. Exp. Immunol.*, 1997, 109, Suppl. 1: 1-28. – 33. Sany, J., Jorgensen, Ch., Anaya, J. M.: Arthritis associated with primary agammaglobulinaemia: new clues to its immunopathology. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 1993, 11, 65-69. – 34. Smith, K. J., Skelton, H.: Common variable immunodeficiency treated with a recombinant human IgG, tumour necrosis factor-alpha receptor fusion protein. *Br. J. Dermatol.*, 2001, 144, 597-600. – 35. Steuer, A., Franz, A., Furr, P. M. és mtsai: Common variable immunodeficiency presenting as a Mycoplasma hominis septic arthritis. *J. Infect.*, 1996, 33, 235-237. – 36. Uluhan, A., Sager, D., Jasin, H. E.: Juvenile rheumatoid arthritis and common variable hypogammaglobulinaemia. *J. Rheumatol.* 1998, 25, 1205-1210. – 37. Warnatz, K., Wehr, C., Drager, R. és mtsai: Expansion of CD19(hi)CD21(10/neg) B cells in common variable immunodeficiency (CVID) patients with autoimmune cytopenia. *Immunobiology*, 2002, 206, 502-513. – 38. Webster, A. D. B., Furr, P. M., Hughes-Jones, N. C. és mtsai: Critical dependence on antibody for defence against mycoplasmas. *Clin. Exp. Immunol.*, 1988, 71, 383-387.

(Balogh Zsolt dr., Budapest, Frankel Leó u. 38-40. 1023)

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 pályázatokat,
ősztöndíjak felhívásait

15 sor terjedelmig
térítésmentesen közöljük
az Orvosi Hetilap előfizetői részére.

A pályázati hirdetmények
ugyancsak térítésmentesek,
10 sor terjedelmig.

Az alsó végtagi Doppler-index összefüggése az áramlásmediált vasodilatációval és a coronariabetegség kiterjedésével

Vértes András dr. és Káli András dr.

Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet, Budapest, (igazgató: Nyáry Ildikó dr.)

Célkitűzés: A szerzők vizsgálatukban arra keresték a választ, hogy van-e összefüggés az alsó végtagi perifériás érzékületben szenvedő betegekben a nyugalmi alsó végtagi Doppler-index és az endotheldiszfunkciót jelző noninvazív paraméter, az áramlaskiváltotta vasodilatatio, illetve a Doppler-index és a coronariabetegség kiterjedése között. **Betegek és módszer:** 77 alsó végtagi érzékületben szenvedő beteget vizsgáltak, akik átlagos életkora 64,6 (41–81) év volt. Az alsó végtagi Doppler-index < 0,8. A betegeket az alsó végtagi Doppler-index alapján 3 súlyossági csoportba sorolták. A csoportok között nem volt szignifikáns különbség a dohányzás, a hypertonia, a lipidstátus és a diabetes mellitus előfordulásának gyakoriságában. Minden betegben elvégezték a coronarographiát és a Celermayer által kidolgozott protokoll alapján a áramlás kiváltotta vasodilatatio vizsgálatot. **Eredmények:** Megállapították, hogy az artériás Doppler-index csökkenésével egyre kiterjedtebb coronariabetegség igazolható. Az artériás Doppler-index csökkenése társul az áramlaskiváltotta vasodilatatis csökkenéséhez. Súlyosabb fokú alsó végtagi érzékület esetén az endothel károsodása kifejezettebb. **Következtetés:** Az alsó végtagi Doppler-index jó prediktora a későbbi cardiovascularis eseményeknek, így része lehet a rutin kardiológiai kivizsgálásnak.

Kulcsszavak: endothelium, atherosclerosis

Correlation between ankle-brachial Doppler index and flow-mediated vasodilatation. *Aims:* The aim of this study was to examine relationship between resting ankle-brachial pressure index and flow mediated vasodilatation, and that of the extent of coronary artery disease. *Patients and methods:* Authors examined 77 subjects. All had peripheral arterial disease (with ankle-brachial pressure index less than 0.8), and angina pectoris (coronary artery disease verified by coronary angiography). Mean age was 64.6 years (range 41–82 years). Flow mediated (endothelial dependent) vasodilatation was measured for all participant. *Results:* Authors stated, that ankle-brachial pressure index significantly correlates with flow mediated vasodilatation and the same connection can be supposed between Doppler index and coronary artery disease's extension.

Key words: endothelium, atherosclerosis

Az atherogenesis folyamata nem morfológiai, hanem funkcionális változásokkal kezdődik. A barrier, szenzoros és autokrin-parakrin funkciókkal is rendelkező endothelium működése *diszfunkcióssá válik*. Számos hormonszerű anyag termelése megváltozik. Csökken pl. a nitrogén-oxid (NO = EDRF) és nő az endothelin- (ET-1) termelés (19).

Az ismert *cardiovascularis rizikófaktorok* tartós behatása és az oxidatív stressz vezet az endotheldiszfunkció (ED) létrejöttéhez. Az endothelialis vazodilatátor anyagok, mint az EDRF (NO) és a vasoconstrictor anyagok, mint az ET-1 termelése közötti *egyensúly*

Rövidítések: NO = nitric oxid; ED = endothel-diszfunkció; FMV = áramlás-mediálta vasodilatatio; ADI = nyugalmi alsó végtagi Doppler-index; PAD = alsóvégtagi perifériás érzékület; CAD = coronariabetegség

lyi állapot megszűnik (6). Az egyensúly felbomlása *klinikai következményekkel* jár, melyet az áramlásmediált vasodilatatio (FMV) csökkenése révén korán klinikailag detektálhatunk (2, 3). Az FMV csökkenése során a cardiovascularis események száma megnő, mert az endotheldiszfunkció és az ezt követő atherogenesis kiterjedt, multilocalis elváltozás. Sőt nem egyszerűen multilocalis, hanem globális, az egész vasculaturát érintő eltérés (7), bárhol is mutatkoznak a szervezetben először az elváltozás klinikai jelei. A szimptomatikus szervei eltérések mellett aszimptomatikus elváltozásokkal is számolni kell. Ez az új gondolat az atherothrombosis klinikai megítélésében azt jelenti, hogy a különböző cardiovascularis ischaemiás kórképek etiológiai azonossága mellett megítélésük, terápiájuk is azonos elvek szerint kell történiük (12).

Az atherothrombosis leggyakoribb klinikai manifesztációja az agyi erekben (ischaemiás stroke, tranzitorikus ischaemiás attack), coronariákon (angina pectoris, instabil angina, myocardialis infarctus) és az alsó végtagokon (claudicatio intermittens, gangraena) jelentkezik (1).

A CAPRIE vizsgálat epidemiológiai adatai alapján is igazolt, hogy az esetek közel 1/3-ában a betegség több éren is kimutatható (5).

Sok ismerettel rendelkezünk a betegség progressziójáról is. *Dormándy és mtsai* claudicatio intermittensben szenvedő betegeknel igazolták, hogy klinikai állapotuk részben helyi, másoknál szisztémás események következtében romlott (4). 100 beteg öt-éves utánkövetése során 25-nél a claudicatio távolság csökken, 10-nél sebészi revascularisatio, 2-nél amputáció válik szükségessé. 10–20 betegnél nem fatális myocardialis infarctus vagy stroke lép fel. 30 beteg halt meg az utánkövetés során: coronariabetegség (15), egyéb cardio- vagy cerebrovascularis (5), illetve egyéb ok (10) következtében.

Az alsó végtagokon a *Doppler-index* mérésének prediktív szerepét a cardiovascularis események előrejelzésében számos vizsgálat igazolta. A vizsgálatok szerint a Doppler-index az aszimptomatikus atherothrombosis számára is szenzitív marker: 0,8 alatti Doppler-index a perifériás érbetegség mellett a globális atherothrombosis érzékeny mutatója (9–11, 14, 17).

Vizsgálatunkban arra kerestünk választ, hogy van-e összefüggés alsó végtagi perifériás érszűkületben (PAD) szenvedő betegeknel a nyugalmi alsó végtagi Doppler-index (ADI) és az áramláskiváltotta vasodilatatio (FMV), illetve a coronariabetegség kiterjedése között.

Betegek és módszer

Az összehasonlító vizsgálatba 77 beteget soroltunk be, akik

- coronarographiára kerültek típusos mellkasi fájdalom és igazolt myocardialis ischaemia miatt és
- akikben az ADI < 0,8.

A betegeket az ADI értéke alapján arbitrálisan három csoportba soroltuk:

- 0,8–0,65: 37 beteg
- 0,64–0,45: 25 beteg
- < 0,45: 15 beteg

A 77 beteg átlagos életkora 64,6 (41–82) év volt. A vizsgálatban 50 férfi és 27 nő vett részt. Az ADI súlyossága alapján kialakított 3 csoport között az alap demográfiai adatok alapján szignifikáns különbség nem volt. Az összkoleszterin szint minimálisan magasabb, a hypertonia előfordulása minimálisan gyakoribb volt a 0,45 alatti ADI csoportban, de a különbség nem volt szignifikáns (1. táblázat).

Minden betegnél elvégeztük az ADI meghatározását, a coronarographiát és az FMV meghatározását *Celermayer* módszere (2, 3) alapján.

Alsó végtagi Doppler-index

Az ADI meghatározása egyszerű, olcsó, nem invazív metódika az alsó végtagi érszűkület diagnosztikájában. Begyakorolt vizsgáló kezében az 50%-nál nagyobb szűkületek igazol-

1. táblázat: Kockázati tényezők a vizsgált csoportban

	ADI		
	0,65–0,8 (n = 37)	0,45–0,64 (n = 25)	< 0,45 (n = 15)
Életkor (év)	62	64	65
Dohányzás (%)	21	20	27
Szériumkoleszterin (mmol/l)	6,7	6,78	6,88
(mmol/l)			
LDL-koleszterin (mmol/l)	3,9	4,0	4,04
Diabetes mellitus (%)	27	26	31
Hypertonia (%)	67	71	78

lása esetén a módszer szenzitivitása 90%, specificitása 98% (22). Az antecubitalis árokban Doppler-detektor alkalmazásával mindkét karon mérjük az arteria brachialisban a systolés vérnyomást. Ezt követően mérjük a systolés nyomást mindkét oldali arteria dorsalis pedisben és arteria tibialis posteriorban. Az alsó végtagon mért nyomásértékeket elosztjuk a karon mért nyomásértékkel a Doppler-index meghatározásához. A 0,9 alatti értékeket tekintjük kórosnak.

Az endotheldiszfunkció klinikai vizsgálata

Klinikai vonatkozásban az NO direkt mérése helyett a *vasodilatatio indirekt vizsgálata* nyújthat támpontot (3). Az endothelfunkció megítélésére leginkább a duplex ultrahang (UH) segítségével mért áramlásváltozás által okozott átmérőváltozás – *flow mediated vasodilation (FMV)* – mérése terjedt el.

A nem invazív, rizikómentes vizsgálat során az összes mérést állandó hőmérsékletre (22 °C) beállított vizsgálóhelyiségben végeztük a délelőtti órákban. A betegek nyugalomban, fekvő helyzetben voltak legalább a vizsgálat megkezdése előtt 10 perccel. A vizsgálat napján nem fogyasztottak alkoholt, teát, kávé és nem dohányoztak. 24 órája nem szedtek kalcium-antagonista, β -receptor-blokkoló, tartós nitrát és ACE-gátló készítményt.

A vizsgálatot a betegek jobb alkarján végeztük ACUSON 128 XP/10 duplex scan készülékkel 7,5 MHz lineáris transzducerrel. Az arteria brachialis átmérőváltozást és a véráramlási sebesség változását mértük a könyökhajlat felett 4 cm-rel. Minden mérést 3 alkalommal ismételtünk és átlagoltunk. Az alapállapot mérése után vérnyomás-mérő mandzsetta segítségével 5'-ig suprasystolés kompresszióval szorítottuk el az arteria brachialis áramlását.

A defláció után 2 percen belül 3 ismételt mérést végeztünk. A reaktív hyperaemia következtében létrejövő *érátmérő- és véráramlás-változásokat* mértük az endothelfüggő vasodilatatio megítélésére (FMV). A változást %-ban fejeztük ki. 30 perces relaxációs pihenés után ismételt alpméréseket végeztünk, majd 0,5 mg nitroglycerin (Ngl) sublingualis adása után 90 másodperccel ismételten 3 mérést végeztünk, és ezek alapján következtettünk az endotheliumtól független vasodilatatis mértékére.

Az FMV az endothel nitrogén-monoxid termelésétől függ. Csökkent NO- produkció mellett – pl. atherosclerosisban – gyengébb vagy elmarad a vasodilatatio (az FMV csökken). Súlyos coronariabetegségben vasodilatatio helyett vasoconstrictio igazolható.

Coronarographia

A coronariák ábrázolását az arteria femoralis punctiójából Seldinger módszerrel végeztük. Preformált katéterekkel kerestük fel a coronariák szájadékát. Kontrasztanyag beadásával digitális subtractió angiographiát végeztünk.

Statisztikai értékelés

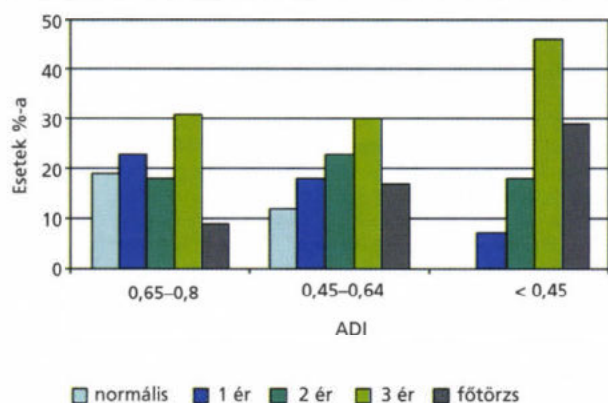
A statisztikai elemzéseket χ^2 próbával végeztük.

Eredmények

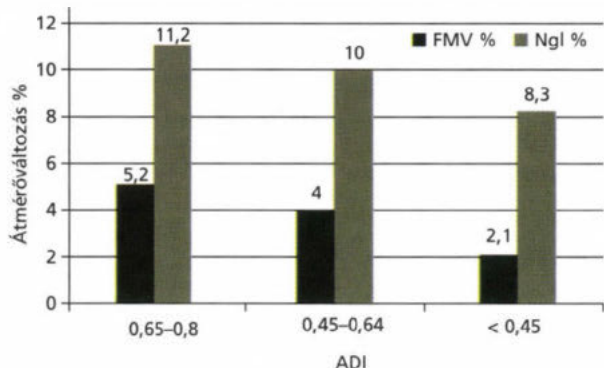
1. A dysbasiás panaszok előfordulása gyakoribb volt a súlyosabb, alacsonyabb ADI esetében.

2. Az ADI és a coronariabetegség kiterjedése között kifejezett összefüggést találtunk. Az ADI csökkenésével arányosan egyre kiterjedtebb a coronariabetegség. 0,45 alatti ADI esetében a betegek közel 80%-ában 3 ér betegség vagy főtörzsszűkület volt igazolható (1. ábra). Az eredmény értékelését a viszonylag kis eset-szám, valamint a normális ADI-hoz tartozó esetleges coronariabetegség elmaradt értékelése nehezíti. (Utalunk a vizsgálat bevételi kritériumaira.)

3. Az FMV mértéke előzetes vizsgálataink egészséges kontrollcsoportjához képest [FMV: 15,5 ± 6,8%; saját vizsgálatok alapján (20)] az alsó végtagi artériás érbetegségben szenvedő betegek mindhárom alcsoportjában csökkent mértékű volt. Az enyhe (5,2%) és a jelentősen csökkent ADI (2,1%) csoportok között az FMV tekintetében szignifikáns különbség ($p < 0,05$) volt igazolható (2. ábra).



1. ábra: Artériás Doppler-index és a coronariabetegség kiterjedése



2. ábra: Artériás Doppler-index és az áramlásmédiált vasodilatatio összefüggése

Az endothel-independens, nitroglycerin adására történő vasodilatációs hatás tekintetében a csoportok között (11,2%, illetve 8,3%) szignifikáns különbség nem volt.

Megbeszélés

77 mellkasi fájdalom miatt obszervált alsó végtagi artériás érszűkületben szenvedő beteg vizsgálata alapján megállapítottuk, hogy az artériás Doppler-index csökkenése esetén csökkent az FMV. Súlyosabb PAD esetén az endotheldiszfunkció kifejezettebb. A vizsgálat alapján felvethető, hogy az artériás Doppler-index csökkenésével kiterjedtebb a coronariabetegség. Magyarázat lehet az, hogy az atherothrombosis kialakulásának folyamatában először lokális funkcionális elváltozások jelentkeznek. Az endothel normális folyamatai megváltoznak, a kialakult egyensúlyi állapot a vasodilatációt és a vasoconstrictiót okozó faktorok között megbomlik, endothelkárosodás alakul ki (6). Kezdetben ez a sérülés helyi jellegű, de a károsító faktorok megmaradása esetén a folyamat *generalizálódik*. Eleinte a folyamat szabad szemmel nem látható és még reverzibilis. Az endotheldiszfunkció igazolására a nem invazív FMV vizsgálata alkalmas módszer. Később a folyamat következő lépésében már strukturális átalakulások észlelhetők, amelyek már szabad szemmel is észlelhetők. Az ADI a nyomásgradiens mérésével a strukturális elváltozásokat detektálja (3. ábra).

Thomas Neunteufl és munkatársai 74 angina pectorisban szenvedő és 14 egészséges kontroll páciensnél mérték a FMV-t az arteria brachialisban (13). A vizsgálat célja az endotheldiszfunkció mértéke és a coronariabetegség súlyossága közötti összefüggések elemzése volt. A 74 anginás beteg közül 44-nél szignifikáns coronariabetegség (CAD) volt kimutatható, míg 30 esetben a betegség nem volt szignifikáns (non-CAD). A vizsgálat során a CAD betegeknel szignifikánsan csökkent az FMV a non-CAD és a kontroll csoporthoz képest.

Az alcsoport-elemzések az alacsony betegszám ellenére is szignifikáns összefüggést mutattak ki az FMV változása és a coronariabetegség kiterjedése (1,



3. ábra: Funkcionális és strukturális elváltozások és kimutatásuk FMV = áramlásmédiált vasodilatatio; ADI = nyugalmi alsó végtagi Doppler-index

2, ill. 3 ér betegség) között. A vizsgálat alapján igazolható volt, hogy minél kiterjedtebb a coronariabetegség, annál kevésbé képes tágulni az arteria brachialis az áramlásváltozás, a falfeszülés hatására.

A vizsgálat alapján az FMV-mérés szenzitivitása 89%, specificitása 77% volt enyhe és közepesen súlyos coronariabetegség esetében.

Egy másik vizsgálatban 147 beteget átlagosan 7,7 évig követték (16). Vizsgálták az endothelfunkciót. A vizsgálat elsődleges végpontja a cardiovascularis események előfordulása volt. A vizsgálatban csökkent endotheldependens és -independens vasodilatatio esetében a szív- és érrendszeri események magasabb előfordulási arányát találták. Valamilyen cardiovascularis esemény 16 betegnél jelentkezett, és ezeknél a betegekénél az FMV csökkent. A vizsgálat alapján megállapítható volt, hogy az endotheldiszfunkció független prediktora az atheroscleroticus betegségek progressziójának és a cardiovascularis eseményrátának.

Suwaidi és mtsai 157 beteg vizsgálata alapján igazolták, hogy súlyos endotheldiszfunkció esetén, szignifikáns coronariabetegség hiányában is megnő a cardiovascularis események előfordulási aránya (18). A 28 hónapos utánkövetés során 6 betegnél fordult elő cardiovascularis esemény, és mind a 6 betegnél súlyos endotheldiszfunkció volt igazolható. A korai endotheldiszfunkció szerepet játszhat a coronariaatherosclerosis progressziójában.

Számos vizsgálat igazolta, hogy középkorúakban és idősekben az ADI csökkenése esetén nagyobb a cardiovascularis események előfordulásának valószínűsége (21). Leng és munkatársai igazolták (11), hogy claudicatio intermittensben szenvedő betegekénél a cardiovascularis események előfordulása 2–4-szeresére nő < 0,9 ADI esetében. Cardiovascularis rizikófaktorok jelenléte esetén az ADI prediktív jelentősége tovább emelkedik. Kornitzer (9) tízéves utánkövetés vizsgálata során 2000 aszimptomatikus, középkorú, aktívan dolgozó páciens vizsgálata alapján igazolta, hogy a 0,9 ADI a coronaria- és a cardiovascularis halálozás független rizikófaktora. A Cardiovascular Health Study-ban 5886 65 évnél idősebb beteget vizsgáltak (15). A hatéves mortalitási ráta 32,3% volt azoknál, akiknek már ismert cardiovascularis betegségük (CVD), és < 0,9 ADI-jük volt. A halálozási ráta szignifikánsan alacsonyabb (8,7% $p < 0,001$) volt, ha az anamnézisben nem szerepelt ismert CVD és az ADI > 0,9 volt. E vizsgálat alapján is a < 0,9-es ADI a cardiovascularis halálozás független rizikófaktorának bizonyult. Az ADI-kombinálva más screening módszerekkel (EKG, ECHO)-növeli a vizsgálat szenzitivitását és specificitását is. Az ARIC tanulmány (8) analízise alapján a 0,9-nél kisebb ADI esetében fiatal és középkorú férfiakban magas az atheroscleroticus betegségek megjelenési valószínűsége.

Vizsgálatunk célja összefüggés keresése volt az ADI és az endothelfunkció, illetve a coronariabetegség kiterjedése között. Megállapítottuk, hogy szignifikáns összefüggés van az ADI és az FMV között, továbbá az ADI és a coronariabetegség kiterjedése között.

Az artériás Doppler-index egyszerűen és alacsony költséggel mérhető; az irodalmi adatok alapján jó

markere a generalizált érbetegségnek, csökkenése esetén a későbbi cardiovascularis események előfordulása megnő, így része kell legyen a rutin kardiológiai kivizsgálásnak.

IRODALOM: 1. Aronow, W. S., Ahn, C.: Prevalence of coexistence of coronary artery disease, peripheral arterial disease, and atherothrombotic brain infarction in men and women ≥ 62 years of age. *Amer. J. Cardiol.*, 1994, 74, 64-65. – 2. Celermaier, D. S., Sorensen, K. E., Gooch, V. M. és mtsai: Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*, 1992, 340, 1111-1115. – 3. Corretti, M. C., Anderson, T. J., Benjamin, E. J. és mtsai: Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: A report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *JACC*, 2002, 39, 257-265. – 4. Dormandy, J. A.: Natural history of intermittent claudication. *Hosp. Update*, 1991, 2, 314-318. – 5. Gent, M., Beaumont, D., Blanchard, J. és mtsai: A randomised, blinded trial of Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events (CAPRIE). *Lancet*, 1996, 348, 1329-1339. – 6. Gibbons, G. H., Dzau, V. J.: The emerging concept of vascular remodeling. *N. Engl. J. Med.*, 1994, 330, 1431-1438. – 7. Guillot, F.: Atherothrombosis as a marker for disseminated atherosclerosis and a predictor of further ischaemic events. A review. *Eur. Heart J.*, 1999, 1, (Suppl. A), 14-26. – 8. Jie, Zheng, Sharrett, A. R., Chambless, L. és mtsai: Associations of ankle-brachial index with clinical coronary heart disease, stroke and preclinical carotid and popliteal atherosclerosis: ARIC Study. *Atherosclerosis*, 2000, 131, 115-125. – 9. Kornitzer, M., Dramaix, M., Sobolski, J. és mtsai: Ankle-arm pressure index in asymptomatic middle aged males: an independent predictor of ten year coronary heart disease mortality. *Angiology*, 1995, 46, 211-219. – 10. Kuller, L. H., Shemanski, L., Praty, B. M. és mtsai: Subclinical disease as an independent risk factor for cardiovascular disease. *Circulation*, 1995, 92, 720-726. – 11. Leng, G. C., Fowkes, F. G. R., Lee, A. J. és mtsai: Use of ankle brachial pressure index to predict cardiovascular events and death: a cohort study. *Br. Med. J.*, 1996, 313, 1440-1444. – 12. Nenci, G. G.: Unifying concept of arterial vascular disease. *Eur. Heart J.*, 1999, 1 (Suppl. A), 27-30. – 13. Neunteufl, T., Katzenschlager, R., Hassan, A. és mtsai: Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. *JACC*, 1997, 1, 111-118. – 14. Newman, A. B., Siscovick, D. S., Manolig, T. A. és mtsai: Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. *Circulation*, 1993, 88, 837-845. – 15. Newman, A. B., Shemanski, L., Manolio, T. A. és mtsai: Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. The Cardiovascular Health Study Group. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1999, 3, 538-545. – 16. Schachinger, V., Britten, M. B., Zeiher, A. M.: Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation*, 2000, 101, 1899-1906. – 17. Shaper, A. G., Wannamethee, S. G., Walker, M. K.: Risk factors and cardiovascular outcome: calf pain on walking, risk factors and cardiovascular outcome in middle aged British men (the British regional heart study) In: *Epidemiology of peripheral vascular disease*. (szerk.: Fowkes, F.) Springer-Verlag, London, 1991, 127-140. – 18. Suwaidi, J. A., Hamasaki, S., Higano, S. T. és mtsai: Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation*, 2000, 101, 948-954. – 19. Vanhoutte, P. M.: Endothelial dysfunction and inhibition of converting enzyme. *Eur. Heart J.*, 1998, 19 (Suppl. J.), 7-15. – 20. Vértés A., Káli A.: Az alsó végtagi Doppler-index összefüggése az áramlás mediálta vazodilatációval és a coronariabetegség kiterjedésével. *Cardiol. Hung.*, 2001, 2, 56. (előadáskivonat). – 21. Vogt, M. T., McKenna, M., Anderson, S. J. és mtsai: Ankle/brachial blood pressure in men > 70 years of age and the risk of coronary heart disease. *Am. J. Cardiol.*, 2000, 86, 280-284. – 22. Yao, S. T., Hobbs, J. T., Irvine, W.: Ankle systolic pressure measurements in arterial disease affecting the lower extremities. *Br. J. Surg.*, 1969, 56, 676-679.

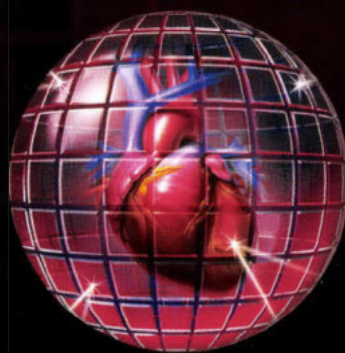
(Vértés András dr., Budapest, Pf. 88. 1450
e-mail: avertes@axelero.hu)

E G Y E D Ü L Á L L Ó E R E D M É N Y E K

X-S  **LVD**

Az X-SOLVD³ vizsgálatban a SOLVD^{1,2} vizsgálat közel 7000 betegét követték nyomon a vizsgálat lezárása után 9 éven át.

Az X-SOLVD³ vizsgálat eredménye bizonyította, hogy a SOLVD Prevenciós ágában^a néhány éves



Renitec -kezelés

behozhatatlan előnyt

jelentett 12 éven keresztül.

^a A SOLVD Prevenciós ágban 4228 tünetmentes balkamra-diszfunkciós beteget randomizáltak 3 éves Renitec- vagy placebokezelésre.¹

TERVEZZEN HOSSZÚ TÁVRA! **Renitec** BIZONYÍTOTT KARDIOPROTEKCIÓ

X

S



L

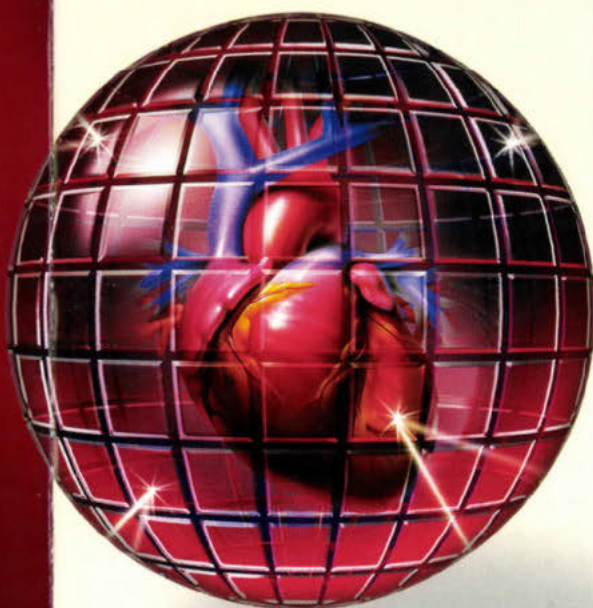
V

D

X
S
O
L
V
D

A Renitec

**a legtöbbet vizsgált⁴ és az egyetlen ACE-gátló,
mely több mint egy évtized után is
bizonyítottan előnyt nyújt.³**



A Prevenció ágban a korábban megkezdett Renitec-kezelés még

- **12 év múlva is**
- **16%-kal csökkentette a kardiovaszkuláris mortalitást** ($p=0,0008$) **és**
- **14%-kal az összmortalitást** ($p=0,001$) **rizikóját.**³

Referenciák:

1. The SOLVD Investigators. N Engl J Med 327:685-691,1992
2. The SOLVD Investigators. N Engl J Med 325:293-302,1991
3. Jong, P et al.: Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. Lancet 361:1843-1848, 2003
4. SciSearch adatbázis, 2001. július

Copyright © MERCK & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A., 2003.

*A MERCK & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. leányvállalata

A RENITEC a MERCK & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. bejegyzett védjegye
06-2004-RNT-03-H-05-JA



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

TERVEZZEN HOSSZÚ TÁVRA! **Renitec** BIZONYÍTOTT KARDIOPROTEKCIÓ

Dementia szindrómák szűrése: a 7 perces teszt magyarországi alkalmazása

Kálmán János dr.¹, Boda Krisztina dr.², Bende Zsuzsanna¹ és Janka Zoltán dr.¹

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum, Pszichiátriai Klinika (igazgató: Janka Zoltán dr.),
Orvosi Informatika Intézet (igazgató: Hantos Zoltán dr.)²

Bevezetés: A dementia szindróma felismerése, kiszűrése az alapellátásban dolgozók feladata. A leggyakoribb formák – az Alzheimer-kór (AD) és a vasculáris dementia (VD) – korai felismerésük nehézségei miatt aluldiagnosztizáltak hazánkban, pedig az új, gondolkodási, viselkedési tünetekre ható és progressziót lassító gyógyszerek időben megkezdett adagolása nagyobb hatékonyságot eredményezhet. Ezért minden olyan módszer, amely a demenciák gyors és egyszerű kiszűrését segíti, nagy jelentőségű lehet a háziorvos szemponjából. **Célkitűzés:** A szerzők egy új demenciaszűrő, a 7 perces teszt (7PT) magyarországi alkalmazásáról számolnak be. Meghatározzák a teszt hatékonysági mutatóit, szenzitivitását és specificitását. Nemzetközi viszonylatban elsőként közölnek adatokat arra vonatkozóan, hogy a teszt mennyire alkalmas a különböző eredetű dementia szindrómák és demenciához hasonló kórformák elkülönítésére. **Módszer:** Összesen 339, memória szakrendelésre utalt személy esetében történt tesztvizsgálat, amely négyfajta kognitív teljesítményt: időorientációt, memóriát, verbális gördülékenységet és vizuokonstruktív funkciókat mér. A diagnosztikus hatékonyság megállapítása céljából hét alcsoport került kiválasztásra: kontroll (CNT), enyhe kognitív zavar (EKZ), AD, VD, kevert AD-VD, depresszió (D) és organikus amnesztikus szindróma (OASZ). **Eredmények:** A teszt 77%-os biztonsággal választotta szét a CNT-t az összes betegcsoporttól (szenzitivitás 85%, specificitás 55%). Leghatékonyabbnak az AD és CNT csoportok felismerésében bizonyult: 91%-os szenzitivitás és 86%-os specificitás. A 139 pont feletti teljesítmény a CNT csoportra bizonyult jellemzőnek, az alacsonyabb értékek pedig a dementia-csoportokra. Tapasztalataink szerint a 7PT a CNT és valódi dementia-csoportok (AD, VD, AD-VD) felismerésére és kiszűrésére alkalmas. A valódi dementia-csoportokon belül azonban nem tud különbséget tenni, és az egyéb típusú amnesztikus szindrómák (EKZ, OASZ), pseudodementia felismerését sem segíti. A teszt előnye, hogy több kognitív terület gyors, egyszerű feltérképezésére ad lehetőséget. Kitérésének levezetése, értékelése nem igényel speciális szaktudást és időt. **Következtetés:** A 7PT dementia-szűrőmódszerként való használata javasolható az alapellátásban, demenciaspecifikus diagnosztikus tesztként azonban nem alkalmazható.

Kulcsszavak: dementia, Alzheimer-kór, vasculáris dementia, depresszió, szűrőteszt, szenzitivitás, specificitás

Screening for dementia syndromes: Hungarian experiences with the 7 Minute Test. *Introduction:* The screening and recognition of dementing disorders are considered as important tasks of general practitioners. Despite of the recent progress made in the treatment of cognitive, behavioral symptoms and slowing down the rate of progression, difficulties are still existing in the early detection, and the most frequent dementia forms such as Alzheimer's disease (AD) and vascular dementia (VD) are underdiagnosed in Hungary. Any rapid, easy-to-use dementia screening method therefore could be of great value in the community. *Aims:* The Hungarian standardisation of a new dementia screening tool, the 7 Minute Test (7MT) has been reported here. Accuracy, sensitivity and specificity were calculated. The authors provide new data regarding the discriminative power of this test in a variety of dementing and dementia related conditions. *Methods:* The test results of 339 probands, referred to the local memory clinic, were evaluated in all subtests, where orientation in time, memory, verbal fluency, and visuoconstructive skills are assessed. The patients were clustered into seven groups according to their clinical diagnosis, such as: Control (CNT), Mild Cognitive Impairment (MCI), AD, VD, mixed AD-VD, depression (D) and Organic Amnesic Syndrome (OAS). *Results:* In overall, the test successfully discriminated 77% of the CNT and all disease cases (sensitivity 85%, specificity 55%). When the AD and CNT groups were compared separately, the highest values: 91% sensitivity, 86% specificity have been found. A total score of 139 has been suggested as a cutoff value to separate CNT and dementia cases. These results suggest that the test is suitable to classify CNT and „real” dementia cases (AD, VD, mixed AD-VD), but not valid within the real dementia groups. Furthermore, it is not helpful for the identification of MCI, pseudodementia cases (D) and OAS as well. *Conclusion:* The 7MT could be a valuable dementia screening tool in the primary care, but it is not specific for any form of dementia.

Key words: dementia, Alzheimer's disease, vascular dementia, depression, screening test, sensitivity, specificity

Napjaink házorvosi praxisát megterhelő feladatok elé állítja a növekvő betegforgalom és a szerteágazó adminisztrációs követelmény. Ennek egyik sajnálatos velejárója, hogy az egy betegre jutó vizsgálati idő lerövidül, alig van lehetőség a dementia szindróma felismeréséhez szükséges gondolkodási funkciók felmérésére. A helyzetet még tovább bonyolítja, hogy az AD és VD esetében is ismert, hogy rövid viziteken a beteg teljesen megfelelő módon viselkedhet (25), a rutin szociális interakciókból nem lehet észrevenni a dementia jeleit, sőt a demens betegek többsége ezeket disszimulálja, vagy anosognosiája miatt tagadhatja is (32). Ugyanakkor egy másik gyakori betegség, a depresszió fontos sajátossága a pseudodementia, melynek oka, hogy az affektív tünetek negatív hatással vannak a gondolkodási funkciókra (8), és így a beteg a dementia szindrómához hasonló tünetekről panaszkodik. A két szindróma, a pseudodementia és a dementia differenciáldiagnosztikája nehéz, ráadásul megfelelő vizsgálati módszerek sincsenek pontos elkülönítésükre (26, 30).

A leggyakoribb dementiaforma, a tisztázatlan etiopatomechanizmusú AD klinikai diagnózisa a már széles körben alkalmazott neuroradiológiai képalkotó eljárások, laboratóriumi liquor tau és -amiloid protein szint meghatározások és genetikai vizsgálatok ellenére csak valószínűségi, 85–90%-os találati biztonságú, és elsősorban az alapos neuropszichiátriai vizsgálaton és kognitív funkciók mérésén alapul (16, 19, 20). A klinikai valószínűségi diagnózis megállapításának nehézségei és a dementia szindrómák nemzetközi méretekben is aluldiagnosztizált volta serkenti a demens betegekkel foglalkozó klinikusokat arra, hogy a korábbiaknál jobb, érzékenyebb dementia-szűrőteszteket próbáljanak meg kifejleszteni az egyes dementia szindrómák könnyebb felismerése érdekében (21). Hazai viszonylatban elsőként munkacsoportunk a *Folstein és mtsai* (3) által kifejlesztett, és nemzetközi viszonylatban legjobban elfogadott MMT standardizálását végezte el (11, 12). *Tariska és mtsai* az MMT bővített formájának a módosított MMT hazai alkalmazásáról számoltak be (27, 29), melynek előnye a szélesebb kognitív profil és az ebből adódó nagyobb érzékenység még a dementia enyhébb formáiban is. A vizuokonstruktív funkciók mérése mellett az időfoglalom, absztrakt gondolkodás, tervezési és kivitelezési funkciók és praxis komplex, de egyszerűségénél fogva nem differenciált mérésére alkalmas dementia-szűrő módszer az ORT (5), melynek hazai alkalmazását *Kálmán és mtsai* javasolták (14, 15). E gyorsteszt hátránya, hogy nem specifikus egyik dementiaformára sem, holott az egyre gyarapodó terápiás lehetőségek AD vagy VD specifikus volta miatt is szükség lenne demensspecifikus szűrőtesztek kifejlesztésére is (9).

Rövidítések: 7PT = 7 perces teszt; MMT = mini-mentál teszt, ORT = óra rajzolás teszt; CNT = kontroll; EKZ = enyhe kognitív zavar; AD = Alzheimer-kór; VD = vascularis dementia; AD-VD = kevert Alzheimer-kór és vascularis dementia; D = depresszió; OASZ = organikus amneszticus szindróma; BDI = Beck Depression Inventory; ANOVA = varianciaanalízis

Ezt a hiányt igyekeztek pótolni *Solomon és mtsai* (23, 24, 25), akik egy új, 7 perces neurokognitív szűrő tesztcsomagot állítottak össze (7PT), amely tapasztalataik szerint az AD betegek 92%-át, a nem demens személyek 96%-át diagnosztizálta helyesen.

Jelen vizsgálatunk célja a 7PT szenzitivitásának és specificitásának megállapítása volt memória ambulanciánk járóbetegei esetében. Munkánk során a teszt leíróinál továbbléptünk, hiszen a 7PT diagnosztizáló képességét meghatároztuk olyan betegcsoportokon is, melyeknek az AD-tól való elkülönítése a klinikai gyakorlatban nehezen kivitelezhető, mint például a VD, kevert AD és VD, pseudodementia vagy depressziós (D), enyhe kognitív zavar (EKZ) és organikus amneszticus szindróma (OASZ).

Módszerek

Vizsgálati személyek

Vizsgálatunkban 339 fő vett részt. A vizsgált személyek a Szegedi Tudományegyetem Pszichiátriai Klinikájának Memória Ambulanciájára beutaltak közül kerültek kiválasztásra (a 2000–2002 közötti időszakban) diagnózisuk alapján. A súlyos fokú szenzoros problémákkal (látás- vagy halláskárosodás) rendelkező személyek nem vettek részt a vizsgálatban. Hasonlóan, a 6 eleminél kevesebb osztályt végzett személyek sem kerültek beválogatásra. Ennek megfelelően a résztvevők 6 elemi és egyetemi végzettség közötti iskolázottsággal (6–17 év) rendelkeztek.

A beválasztott személyek csoportok szerinti megoszlását, életkorukat és nemi összetételüket az 1. táblázat foglalja össze. A CNT csoportba sorolt személyek (92 fő) memóriapanaszok miatt utalták be, de az elvégzett neurológiai és pszichés vizsgálat, tájékozódó jellegű demensszűrés (26 pont feletti MMT teljesítmény), depresszióval kapcsolatos kérdések és a depresszió teszt eredményei (BDI), anamnesztikus adatok nem igazoltak memóriakárosodást, még EKZ-nak megfelelő állapotot sem. Fontos megjegyezni azonban, hogy emlékezeti panaszokkal rendelkező, de mérhető mentális hanyatlást nem mutató CNT csoportról volt szó. Bár vizsgálatunkban egységesnek tekintettük ezt a csoportot, valószínűleg két alcsoportból állhatott. Egyrészt ide tartozott az MMT 29–30 pontot és hibátlan óratesztet teljesítő, így maximálisához közeli teljesítményt nyújtó alcsoport, másrészt a korfüggő feledékenység jeleit mutató, azaz corticalis tünetek nélküli, MMT 27–28 pontot és ennek megfelelő minimális hibával rendelkező órarajzot teljesítő alcsoport is. A következő, az enyhe kognitív zavart mutató diagnosztikus csoportba 27 fő került, mivel MMT teljesítményük 24–26 pont közötti volt, a koponya CT- vagy MRI-vizsgálat nem mutatott cerebrovascularis eltéréseket és BDI pontértékeik sem utaltak depresszióra. A valószínű AD klinikai diagnózisát (17, 20, 21) 26 pont alatti MMT teljesítmény, koponya CT/MRI-vizsgálat temporoparietális atrófia, oldalkamrák tágulása és corticalis vagy subcorticalis vascularis laesiók, vérzés hiánya, neurológiai és pszichiátriai vizsgálat, memória anamnézis, rutin laboratóriumi vizsgálat és belgyógyászati vizsgálat, EKG alapján állapítottuk meg. Az AD betegeket a 7PT érzékenységének megállapítása céljából további alcsoportokra osztottuk MMT teljesítményük alapján. Ennek megfelelően enyhe (20–23 pont), közepesen súlyos (13–19 pont) és súlyos (0–12 pont) AD besorolást kaptak.

A VD csoportba 42 fő tartozott. Ebben az esetben a klinikai diagnózist a belgyógyászati, neurológiai vizsgálat, pszichiátriai interjú, MMT és módosított Hachinski-teszt, anamnesztikus adatok (hypertonia, diabetes mellitus esetleges társuló megléte), a koponya-CT/MRI cerebrovascularis laesiót mutató pozitív lelete (stratégiai infarktust nem, de subcorticalis vascularis laesiókat elfogadtunk) alapján állapítottuk meg. Huszonkét betegünkönél kevert AD és VD diagnózist (AD-VD) állapítottunk meg a korábban említett AD és VD kritériumok közös jelenléte alapján. A D betegcsoportba 56 fő tartozott. Ezek a személyek pseudodementiás panaszok miatt kerültek beutalásra, ezért átlagos életkoruk alacsonyabb volt, mint a demens betegcsoportoké. A dysthymiás zavart pszichiátriai vizsgálat, depressziómérő tesztek eredményei (BDI, Hamilton), anamnesztikus adatok és az AD, VD kritériumok hiánya alapján állapítottuk meg. Az OASZ klinikai diagnózist anamnesztikus koponyatrauma (baleset, sérülés), ezt követő és ezzel kapcsolatba hozható onesticus zavar és a lehetséges egyéb, a differenciáldiagnosztika szempontjából fontos ritkább dementiaformák – korai, familiáris típusú AD, Pick-dementia, frontotemporalis dementia, reverzibilis demenciák, toxikus állapotok – kizárása alapján állapítottuk meg. Ebben a csoportba mindössze 15 fő került, és átlagos életkoruk a legalacsonyabbnak bizonyult.

Mivel a vizsgálati személyek többsége első beutalásként került memória ambulanciánkra, ezért még nem szedtek kognitív-mnesticus teljesítményt javító gyógyszereket és gyógyhatású készítményeket. Akik mégis ilyen típusú farmakoterápiában részesültek, kimaradtak a vizsgálatból.

Tesztvizsgálat

A 7PT-et a vizsgált személy a diagnózis megállapítása után, külön alkalommal, nyugodt, négy szemközti körülmények között végezte el a teszt elvégzésében előzőleg jártasságot szerzett szakasszisztens segítségével. A vizsgáló a beteg diagnózisát nem ismerte. A tesztek értékelését független személy végezte a diagnózisok ismerete nélkül.

A 7 perces teszt

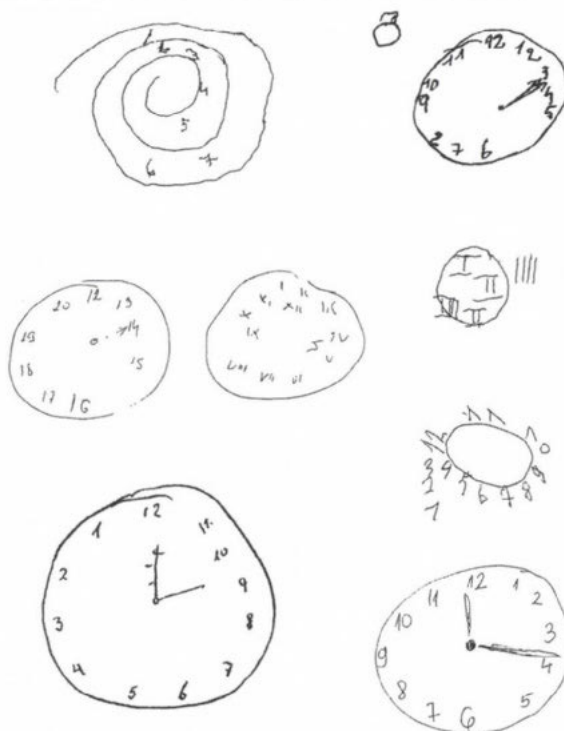
Elnevezése a szerzők által feltételezett kitöltési időre utal. A kitöltéssel, értékeléssel kapcsolatos tudnivalók a www.7minutescreen.com honlapon érhetőek el. A teszt négy részfeladatból áll. Az egyes részek az orientációról, memória funkciókról, vizuospatialis képességekről és az expresszív nyelvi készségekről adnak információt (23, 24).

Az orientációra vonatkozó részben a Benton-féle időbeli orientációs teszt került felhasználásra (2). Ebben a feladatban a vizsgált személy az aktuális időpontra vonatkozóan kap kérdéseket. A vizsgálat időpontjának évét, hónapját, napját, óráját kell megmondania és az eltéréseket pontozzák súlyozottan. A teszt készítői szerint hibátlan megoldás 0 pontot, maximum hiba pedig 113 pontot jelent. Számításaink során az orientációs feladat pontszámát (hogy a jobb teljesítmény ne kisebb pontot jelentsen) a 113 pont mínusz az orientációs feladatban elért pontok száma alapján határoztuk meg. Erre azért volt szükség, mert a többi résztesztben a nulla pont jelenti a legrosszabb teljesítményt. Ezzel a módosítással a 7PT részeredményeit össze tudtuk adni.

A memóriefunkciók mérésére a támponttal segített felidézési teszt (8, 13) rövidített változatát javasolják a szerzők (23). A vizsgáló személy összesen 16 tárgy/élőlény (egy lapon négy) képét mutatja meg négyesével a vizsgálati személynek, és a képek felismerését és hangos megnevezését kéri. Az egy lapon történt négy sikeres felismerés

és megnevezés után a vizsgáló eltakarja a képeket és a szemantikus segítséget megismételve kéri a vizsgálati személyt a négy dolog emlékezetből történő megnevezésére. Ez a feladat laponként ismétlődik. A négy lap, 16 tárgy megtanulása után figyelemterelő feladatként a hónapok fordított sorrendben való felsorolására kéri a személyt. Ezt követően kell felsorolnia a 16 látott, tanult tárgyat. Azokat a dolgokat, amelyekre spontán nem emlékszik, támpont, gyűjtőfogalom segítségével próbálják felidézteni. A szemantikus segítség nélküli és segítséggel történő felidézést külön számolják és értékelik. Maximális teljesítmény mellett 16 pontot lehet elérni ebben a feladatban.

A vizuospatialis képességek mérésére a bevezetőben már említett, Magyarországon is használt ORT-t alkalmazzuk (14, 15). Itt az eredeti szerző, Freedman (5) utasításait követve arra kérjük a vizsgálati személyt, hogy rajzoljon egy minél nagyobb kört egy A4-es üres lapra, majd rajzolja be az óra számait és a mutatókat úgy, hogy 20 perc múlva lesz 4 óra. Hibátlan esetben, a maximálisan elérhető pontszám 7, mely elrendezési problémák és hiányosságok esetén nulláig csökkenhet. Az 1. ábrán különböző stádiumban levő AD betegek ORT rajzai láthatók.



1. ábra: Alzheimer-kóros betegek óra rajzolási tesztjei

A negyedik, egyben utolsó feladatban a nyelvi képességek közül a verbális fluenciát, gördülékenységet vizsgáljuk. Itt arra kérjük a vizsgálati személyt, hogy egy kategóriának (pl. állatok, zöldegek) megfelelő konkrét dolgok közül nevezzen meg egy perc alatt amennyit csak tud. Minden egyes megnevezett dolog egy pontot ér, az ismétléseket nem pontozzuk, az időt pedig stopperrel mérjük.

Statisztikai elemzés

Az adatokat Excel for Windows 98-as adatkezelő programba történt bevitel után, SPSS 11.0 for Windows statisztikai programcsomag segítségével elemeztük. A csoportok életkorát ANOVA teszttel és Scheffe *post hoc* páronkénti próbá-

val hasonlítottuk össze. A nemek arányainak különbségeit χ^2 próbával vizsgáltuk. Az egyes csoportok részletes eredményeinek összehasonlítására Kruskal–Wallis-tesztet használtunk, a páronkénti összehasonlításokhoz pedig Mann–Whitney U-próbát Bonferroni-korrekcióval. Az egyes változók (életkor, teszteredmények) közötti korrelációs összefüggéseket a Pearson-féle korrelációs együttható meghatározásával vizsgáltuk.

A csoportok közötti összehasonlító vizsgálatok csak arra adnak választ, hogy a csoportok (átlag)értékei különböznek-e, abban azonban nem segítenek, hogy meghatározzuk az átfedések mértékét. A teszt határérték pontjainak megállapítására sem alkalmasak. Ezért használtuk a hatásfokmérő karakterisztika (ROC görbe) analízist, amely egy teszt diagnosztizáló képességét vizsgálja úgy, hogy a teszt értékeinek szenzitivitását (a betegek közül helyesen osztályozott esetek aránya) ábrázolja az 1–specificitás (az egészségesek közül tévesen betegnek osztályozott esetek aránya) függvényében. A ROC görbe alatti terület nagysága a teszt diagnosztizáló képességének mutatója, 0,5 és 1 közötti szám. A nagyobb érték nagyobb prediktív erőt jelent.

Számításaink során logisztikus regressziós analízist is alkalmaztunk, amely a részletes pontértékeit mint prediktor értékeket együttesen figyelembe véve a betegség valószínűségét becsüli meg (10). A kapott valószínűségek alapján dönteni lehet a betegség fennállásáról. A csoportok szétválasztására először a 0,5-ös valószínűséget használtuk, majd a becsült valószínűségek alapján ezt az értéket módosítottuk (optimális érték). A CNT és az egyes dementiacsoportokat összesítve és külön is elemeztük. A változók fontosságának megállapítására Wald-tesztet és a valószínűségi hányados teszt (Likelihood Ratio) lépcsőzetes módszerét alkalmaztuk.

A $p < 0,05$ értéket tekintettük minden esetben szignifikánsnak. A jobb áttekinthetőség érdekében a táblázatokban csak a szignifikanciaszintet elérő ($p < 0,05$), vagy ahhoz nagyon közeli p -értékeket tüntettük fel.

Eredmények

Az 1. táblázat foglalja össze a vizsgált személyek csoportonkénti számát, nemi megoszlását és átlagos életkorát. Az AD, VD és kevert AD-VD betegcsoportok

1. táblázat: A vizsgált személyek csoportonkénti megoszlása és demográfiai adatai

	Férfi/nő*	Vizsgált személyek száma	Életkor átlag (SD)	Szignifikancia $p < *$
Kontroll	40/52	92	61 (10,9)	n. sz.
Enyhe kognitív zavar	12/15	27	67 (11,7)	n. sz.
Alzheimer-kór	30/55	85	72 (10,8)	0,0001**
Vascularis demencia	20/22	42	72 (10,6)	0,0001**
Kevert AD-VD	8/14	22	72 (11,0)	0,018**
Depresszió	17/39	56	58 (10,4)	n. sz.
Organikus amnesztikus szindróma	10/5	15	54 (11,7)	n. sz.
Összesen	137/202	339	66 (12,4)	

χ^2 teszt, $p = 0,164$

* ANOVA-teszt Scheffe post hoc próbával

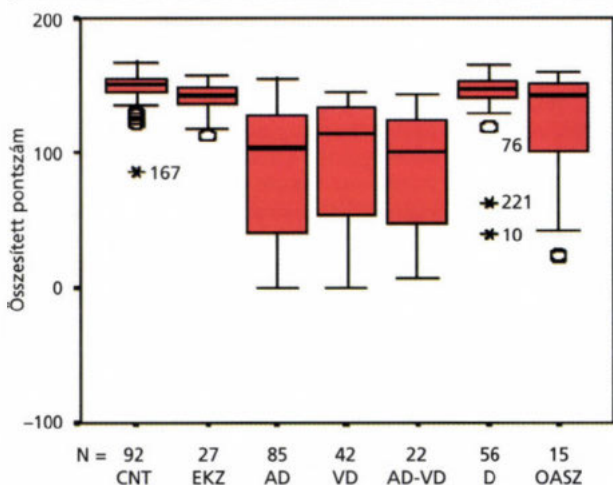
** szignifikáns különbség a CNT, EKZ, D, OASZ csoporttól

n. sz. = nem szignifikáns

tok átlagos életkora szignifikánsan magasabbnak bizonyult, mint a CNT személyeké. Ezek a különbségek az egyes betegcsoportok beválasztási sajátosságából adódtak. A nemi arányok tekintetében nem voltak szignifikáns különbségek az egyes csoportok esetében (Pearson $\chi^2 = 9,166$; szabadságfok = 6; $p = 0,164$).

A 2. táblázat a MMT rész- és összesített eredményeit mutatja be az egyes csoportokra lebontva. Az EKZ csoportba sorolt személyek a részfeladatokat tekintve csak a megjegyző emlékezés, figyelem (hetéssel történő visszazámlálás) és a felidézési feladatokban mutattak szignifikáns ($p < 0,0001$, $0,0001$ és $0,006$) teljesítményromlást a CNT csoporthoz képest. Figyelmet érdemel, hogy a három vizsgált leggyakoribb demenciafajta, az AD, VD és kevert AD-VD MMT teljesítménye közel azonos övezetben volt (17–18 pont értékek), amely középsúlyos demencia szindrómának felel meg. A pseudodementia vagy D személyek MMT teljesítménye a CNT és EKZ csoportok szintjén állt, jobban közelítve a CNT csoport értékeihez. Az OASZ betegek az EKZ csoporthoz hasonlóan teljesítettek a tesztben. Ha az egyes MMT részfeladatok teljesítményét tekintjük, akkor a megnevezés tekintetében egyik betegcsoport sem mutatott szignifikáns mértékű teljesítményromlást a CNT csoporthoz képest. Ezt a megfigyelést a betegcsoport-sajátosságokkal magyarázhatjuk, hiszen a vizsgálatban részt vett minden csoport az enyhe és középsúlyos demencia fokozatba tartozott, és feltehetőleg a megnevezési funkciók csak a demencia szindróma súlyosabb stádiumaiban károsodnak.

A 7PT részfeladatok és összesített pontértékeit a 3. táblázat foglalja össze csoportok szerint. A szignifikanciaszinteket követve is nagyon jól látszik, hogy szinte csak a három dementiacsoport, az AD, VD és AD-VD mutatott szignifikáns teljesítménycsökkenést



2. ábra: A 7 perces teszt összpontszámainak eloszlása az egyes csoportokban

A téglalapok vízszintes oldalai között található az adatok 50%-a, középen a medián, az eloszlások széle vonalakkal van feltüntetve, a pontok a kiugró értékek

CNT = kontroll; EKZ = enyhe kognitív zavar; AD = Alzheimer-kór; VD = vascularis demencia; AD-VD = kevert Alzheimer-kór és vascularis demencia; D = depresszió; OASZ = organikus amnesztikus szindróma

2. táblázat: A mini-mentál teszt részkérdéseinek és összesített eredményének pontértékei az egyes csoportokban: átlag (SD), szignifikancia

	Kontroll	Enyhe kognitív zavar	Alzheimer-kór	Vascularis demencia	Kevert AD-VD	Depresszió	Organikus amneszticus szindróma
Időbeli orientáció	4,8 (0,45)	4,4 (0,75)	2,4 (1,83)	2,9 (1,55)	2,6 (1,79)	4,7 (0,69)	3,9 (1,73)
p-érték		0,032	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001		0,045
Térbeli orientáció	4,9 (0,29)	4,9 (0,36)	3,6 (1,49)	3,9 (1,45)	3,7 (1,25)	4,9 (0,55)	4,5 (0,92)
p-érték			< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001		0,03
Megjegyző emlékezés	3 (0,00)	3 (0,00)	2,8 (0,65)	2,8 (0,79)	3 (0,00)	3 (0,13)	3 (0,00)
p-érték			0,008	0,016			
Figyelem	5 (0,25)	3,4 (1,86)	1,4 (1,77)	1,3 (1,48)	1,1 (1,25)	3,4 (1,9)	3 (0,5)
p-érték		< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Felidézés	2,2 (0,87)	1,5 (1,12)	0,5 (0,87)	0,8 (1,09)	0,9 (1,09)	1,8 (0,9)	1,8 (1,26)
p-érték		0,018	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,006	
Megnevezés	2 (0,00)	2 (0,19)	1,9 (0,28)	2 (0,31)	2 (0)	2 (0)	2 (0)
p-érték							
Mondatismétlés	0,9 (0,23)	0,9 (0,32)	0,6 (0,49)	0,7 (0,45)	0,6 (0,49)	1 (0,19)	0,8 (0,41)
p-érték			< 0,0001	< 0,005	0,0002		
Három lépéses utasítás	2,9 (0,31)	2,9 (0,46)	2,3 (0,91)	2,3 (0,92)	2,2 (0,91)	2,9 (0,35)	2,9 (0,26)
p-érték			< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001		
Olvasás	1 (0,18)	0,9 (0,27)	0,6 (0,49)	0,6 (0,50)	0,5 (0,51)	0,88 (0,33)	0,87 (0,35)
p-érték			< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001		
Írás	0,9 (0,21)	0,9 (0,36)	0,5 (0,50)	0,6 (0,50)	0,6 (0,50)	0,86 (0,35)	0,67 (0,49)
p-érték			< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001		< 0,0001
Ábramásolás	0,9 (0,28)	0,8 (0,40)	0,4 (0,50)	0,55 (0,50)	0,4 (0,49)	0,9 (0,33)	0,6 (0,51)
p-érték			< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001		< 0,0001
Összesen	29 (1,0)	25 (1,8)	17 (5,7)	18 (6,1)	17 (4,0)	26 (3,5)	24 (5,3)
p-érték		< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,0035

Kruskal-Wallis teszt Mann-Whitney-féle post hoc próbával, Bonferroni-korrekcióval

3. táblázat: A 7 perces teszt résztesztjeinek pontértékei az egyes csoportokban: átlag (SD), szignifikancia

	Kontroll	Enyhe kognitív zavar	Alzheimer-kór	Vascularis demencia	Kevert AD-VD	Depresszió	Organikus amneszticus szindróma
Orientáció	112 (6,5)	109 (7,1)	70 (42,0)	79 (36,4)	69 (40,7)	109 (14,0)	86 (40,6)
p-érték		0,057	0,0001	0,0001	0,0001		0,0001
Hosszú távú memória segítség nélkül	7 (2,8)	5 (3,4)	2 (2,7)	2 (2,2)	2 (2,3)	6 (2,6)	5 (2,8)
p-érték			0,0001	0,0001	0,0001		
Hosszú távú memória segítséggel	8 (2,2)	7 (3,2)	4 (3,7)	6 (4,2)	5 (3,4)	7 (2,6)	7 (2,0)
p-érték			0,0001	0,041	0,0001		0,051
Hosszú távú memória összesített	14 (2,4)	12 (4,1)	6 (5,2)	8 (5,4)	7 (4,8)	14 (3,1)	12 (3,8)
p-érték		0,01	0,0001	0,0001	0,0001		
Verbális gördülékenység	17 (6,0)	14 (3,8)	8 (5,1)	8 (4,5)	8 (5,5)	15 (6,5)	15 (6,6)
p-érték			0,0001	0,0001	0,0001		
Órarájzolás	6 (1,5)	5 (2,6)	2 (2,3)	3 (2,7)	2 (2,3)	6 (1,8)	5 (2,7)
p-érték		0,055	0,0001	0,0001	0,0001		
Összesen	149 (11,0)	140 (11,1)	86 (48,8)	97 (43,6)	86 (47,1)	143 (20,4)	118 (49,0)
p-érték		< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001		0,069

Kruskal-Wallis teszt Mann-Whitney post hoc próbával, Bonferroni korrekcióval

minden rész kérdés tekintetében. Az EKZ és D betegek a CNT csoporthoz hasonlóan teljesítettek, míg az OASZ csoport csak az orientációs kérdésekben volt gyengébb. A hosszú távú memória vizsgálatára alkalmas részfeladat az MMT késleltetett felidézési feladatának felel meg, de annál jóval nagyobb teljesítményt igényel, hiszen itt 16 dolgot kell megjegyezni, másrészt szemantikus segítség is igénybe vehető. A hosszú távú memória feladat két rész kérdését, a szemantikus segítség nélküli és szemantikus segítséggel történő felidézést azért is tüntettük fel külön, mivel a spontán felidézés tekintetében mindhárom „igazi”

dementiacsoport nagyon rosszul teljesített (átlagosan 2 pont), szemben a többi betegcsoport teljesítményével. A szemantikus segítséget igénybe véve a VD csoport felidézési teljesítménye azonban szignifikánsan jobbnak bizonyult, mint az AD és kevert AD-VD csoportoké. A 7PT összpontszámának mintázatát a 2. ábra mutatja be az egyes vizsgálati csoportok szerinti megoszlásban. Láthatjuk, hogy a résztesztben nyújtott teljesítményekhez hasonlóan a három demenciacsoporthoz, az AD, VD és kevert AD-VD összesített teljesítménye egymással átfedésben van, nem elkülöníthető, ugyanakkor jól elválaszthatók a többi

betegcsoporttól. Az OASZ betegek összteljesítménye szélsőségesebb megoszlása miatt átfedést mutat az összes vizsgálati csoport irányában.

Teljesítmény tekintetében nem találtunk nemi különbségeket sem az MMT ($t = 0,12$; $df = 337$; $p = 0,905$), sem a 7PT ($t = 0,511$; $df = 337$; $p = 0,607$) esetében a vizsgált személyeknél. Az életkorral szignifikáns negatív korrelációban volt mind az MMT-ben ($r = -0,406$; $p < 0,01$), mind a 7PT-ben nyújtott teljesítmény ($r = -0,412$; $p < 0,01$). A 7PT összteljesítménye erős pozitív korrelációt mutatott ($r = 0,854$; $p < 0,01$) az MMT megfelelő értékével. A 7PT és a MMT egymásnak megfeleltethető részkérdéseinek teljesítményeit összehasonlítva: időorientációban $r = 0,853$, $p < 0,01$, memória – MMT felidézés $r = 0,653$, $p < 0,01$, verbális gördülékenység – MMT mondat összefüggésben $r = 0,342$, $p < 0,01$, ORT-öt-szögmásolás $r = 0,523$, $p < 0,01$ szignifikáns korrelációs összefüggéseket kaptunk.

A 85 AD beteg MMT teljesítménye alapján enyhe, közepsúlyos és súlyos alcsoportokra osztva vizsgáltuk, hogy a 7PT összpontszáma mennyire különíti el az egyes AD alcsoportokat. A 4. táblázatban látható, hogy mind a résztesztek, mind az összesített pontszámok alapján az egyes dementia alcsoportok szignifikánsan különböznek bizonyultak.

A 7PT résztesztjeiben a csoportok között kisebb-nagyobb mértékű átfedés van. A 3. ábra grafikusán foglalja össze a 7PT részkérdéseinek megfelelően a CNT és betegcsoportok teljesítményének megoszlását. A logisztikus regressziós analízis a részteszteteket együttesen figyelembe véve igyekszik a csoportokat szétválasztani a betegség becsült valószínűsége alapján, miközben a változók fontosságát (szignifikan-

4. táblázat: Az Alzheimer-kóros betegek 7 perces teszt tételeiben és összesített eredményében nyújtott teljesítménye a betegség MMT szerinti enyhe, közepsúlyos és súlyos stádiumaiban: átlag (SD)

	Enyhe (n = 29)	Közepsúlyos (n = 39)	Súlyos (n = 17)	p érték*
Orientáció	102 (16,7)	65 (38,9)	25 (33,4)	< 0,0001
Memória	10 (4,5)	6 (4,1)	1 (3,9)	< 0,0001
Verbális gördülékenység	12 (4,5)	7 (4,1)	3 (2,5)	< 0,0001
Óra rajzolás	3 (2,4)	2 (2,0)	0,4 (0,8)	< 0,0001
Összesített pontszám	127 (21,8)	80 (41,2)	29 (33,7)	< 0,0001

* Kruskal–Wallis-teszt, csoportonkénti összehasonlítások Mann–Whitney-féle U-tesztel, melyben minden páronkénti összehasonlítás $p < 0,0001$ érték mellett bizonyult szignifikánsnak

cia) is teszteli. A logisztikus regresszió eredményeit az 5. táblázat foglalja össze. A Wald-statisztika p -értékeit figyelembe véve a 7PT résztesztjei, mint prediktorok közül egyedül a verbális gördülékenység nem volt szignifikáns, azaz, a betegcsoportok elkülönítéséhez nem adott újabb információt. A Likelihood Ratio teszt alkalmazásával is ezt az eredményt kaptuk. Ez nemcsak azt jelenti, hogy ez a paraméter diszkriminál legkevésbé, nem szignifikáns volta a hosszú távú memória változóval való pozitív korrelációjával is magyarázható.

A logisztikus regresszió egyenlete alapján minden betegre kiszámítható, hogy résztesztjeik szerint mekkora a valószínűsége az adott betegségnek. Először a statisztikai program alapfeltevéseinek megfelelő $p = 0,5$ határértéknél határoztuk meg a 7PT szenzitivitását és specifitását (5. táblázat). A szenzi-

5. táblázat: A logisztikus analízisek eredményei csoportonkénti összehasonlításban

	Kontroll csoporttal összehasonlítva						
	összes dementia-csoport közösen	enyhe kognitív zavar	Alzheimer-dementia	vascularis dementia	kevert AD-VD	depresszió	organikus amneszticus szindróma
A Wald-statisztika p -értéke							
Orientáció	0,045	0,341	0,029	0,037	0,018	0,411	0,027
Verbális gördülékenység	0,418	0,713	0,241	0,094	0,872	0,855	0,371
Memória	0,008	0,073	0,042	0,045	0,362	0,339	0,181
Óra rajzolás	0,001	0,009	0,000	0,011	0,001	0,281	0,725
Szenzitivitás							
$p = 0,5$ esetén	85%	92%	91%	90%	96%	91%	99%
Specifitás							
$p = 0,5$ esetén	55%	37%	86%	74%	77%	14%	33%
A helyes döntések aránya							
$p = 0,5$ esetén	77%	80%	89%	85%	92%	62%	90%
ROC görbe alatti terület							
95%-os konfidencia-intervallum	0,847	0,755	0,966	0,943	0,976	0,625	0,713
	(0,805, 0,888)	(0,657, 0,854)	(0,943, 0,988)	(0,906, 0,980)	(0,951, 1,000)	(0,531, 0,720)	(0,549, 0,877)
Optimális határérték, p							
Szenzitivitás az optimális határértéknél	0,7	0,35	0,2	0,2	0,367	0,2	0,35
Specifitás az optimális határértéknél	69%	90%	90%	86%	94%	64%	95%
A helyes döntések aránya az optimális határértéknél							
	90%	48%	92%	88%	96%	57%	47%
	75%	81%	91%	87%	94%	62%	88%

tivitas már ennél az értéknél is igen jónak, 90% felettinek bizonyult minden betegcsoport esetében (ami azt jelenti, hogy a betegek 90%-át betegnek is minősítette az eljárás), a specificitási adatok azonban csak a három dementiacsoport, az AD, VD, és kevert AD-VD esetében érték el a 70% feletti értéket, az EKZ, D, OASZ csoportoknál pedig igen gyenge, 40% alatti értékeket kaptunk. Ebben a megközelítésben az AD betegeknek bizonyult legjobbnak a specificitási érték (86%). Ezt tükrözik a ROC görbe alatti területek értékei is abszolút értékben (0,966, 0,943 és 0,976 a három dementiacsoportnak megfelelő sorrendben). A kapott valószínűségek eloszlását összehasonlítva a $p = 0,5$ -es elválasztópont nem optimális abból a szempontból, hogy a lehető legtöbb esetet diagnosztizálja helyesen. A valószínűségek is átfedik egymást, így nem lehetséges olyan elválasztópontot találni, amellyel 100%-os szenzitivitást vagy specificitást lehetne elérni. Ezért a p optimális határértékét úgy határoztuk meg, hogy a szenzitivitás és a specificitás összege a lehető legnagyobb legyen. Ez a ROC görbe alapján volt lehetséges. Az optimális p értéket meghatározva (5. táblázat) jutottunk el az ennek megfelelő szenzitivitási és specificitási adatokhoz.

Látható, hogy ebben az esetben legmagasabb érzékenységet a kevert AD-VD esetek iránt mutatott a teszt 94% és 96%-os szenzitivitási és specificitási értékekkel, amely még az AD csoport 90% és 92% arányait is megelőzte. A másik három betegcsoportban vagy a szenzitivitási, vagy a specificitási értékek voltak olyan gyengék, amelyek erősen lerontották a teszt általános érzékenységet (Ez az 5. táblázat utolsó sorában van feltüntetve.) A legkevésbé D, majd OASZ és EKZ esetén bizonyult érzékenynek a teszt.

Mind a 7PT résztesztjei, mind az összpontszám értékeinél megkerestük azt az értéket, amelynél a legjobban szétválnak a csoportok. Az Alzheimer-kór esetében ezeket a határértékeket és a nekik megfelelő szenzitivitást és specificitást a 6. táblázatban foglaltuk össze. Számításaink szerint a 7PT összesített pontszámában a 139 pont feletti teljesítmény a CNT csoportra jellemző, ez alatti értékek pedig a dementiacsoportoknál fordulnak elő.

A 139-es határérték pont alapján kiszámított CNT és AD betegcsoportra vonatkoztatott hatásközmérő karakterisztika görbét a 3. ábra A része ábrázolja. A görbe alatti terület ebben az esetben igen magas,

0,957 volt, és az érzékenységi mutatók is sokat javultak, hiszen a szenzitivitás 89%-nak, a specificitás pedig 92%-nak bizonyult. Az ábra B része pedig a CNT és az AD betegcsoport 7PT összpontszámának eloszlását szemlélteti.

A 7PT kivitelezési ideje igen különböző volt az egyes csoportokban. Míg a CNT, EKZ, D csoportokba sorolt személyek valóban képesek voltak az 5–7 perces végrehajtási időre, addig a négy másik betegcsoportban (a valódi dementia szindrómák esetén) ez akár ennek a dupláját, 10–17 percet is igényelt a súlyossági foktól függően.

Megbeszélés

A dementiák klinikai diagnózisa *valószínűségi*, anamnesztikus adatokon és neuropszichiátriai vizsgálatok eredményein alapul (1, 7). Biztos diagnózist csak a neuropatológiai elemzés adhat (7). Ezért a klinikus szempontjából fontos lehet bármilyen vizsgálómódszer, amely képes javítani a dementiák klinikai valószínűségi diagnózisának pontosságát (19). A dementiák szűrését szolgáló diagnosztikus tesztek nem tökéletesek, használójuknak tisztában kell lenni korlátaikkal. Egy diagnosztikus teszt esetében többek között meg kell határozni a teszt diagnosztizáló képességét, szenzitivitását, azaz hogy milyen arányban képes a célpopulációt felismerni, valamint specificitását, azaz hogy a negatív tesztteredmény mutatók valóban nem a célpopulációhoz tartozók-e (18). Az is fontos, hogy a teszt a diagnosztikus tünetek közül minél többet ismerjen fel (16).

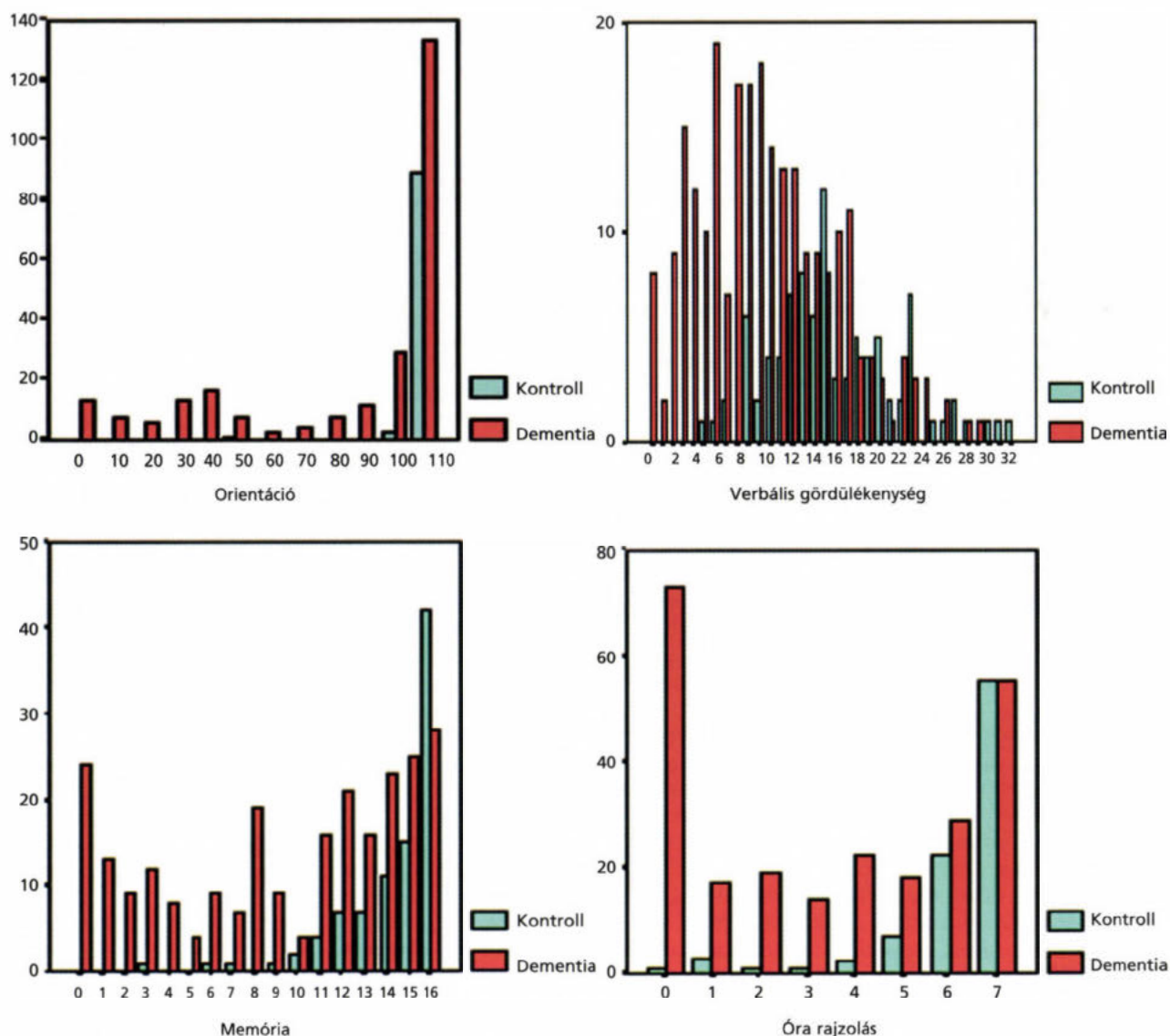
Nemzetközi viszonylatban, a NINCDS-ADRDA konzorcium ajánlásai (20) érvényesek az AD klinikai valószínűségi diagnózisának megállapítására és külön diagnosztikus kritériumrendszer ismert a VD-k esetében is. A DSM-IV és a BNO-10 egymáshoz hasonló, a dementiákra általában vonatkozó kritériumrendszerei ezeket a speciális szempontokat is figyelembe vették ajánlásaikban. Hazai viszonylatban a Neurológiai és Pszichiátriai Szakmai Kollégium 2002-ben módosított dementia diagnosztikus ajánlása érvényes, mely többségében az említett konzorciumok és klasszifikációs rendszerek javaslatain alapul (4). Ennek megfelelően a dementia szindróma klinikai diagnózisának megállapításához az emlékezet-zavar mellett legalább két másik kognitív tünet megléte is szükséges az alábbiakból: afázia, apraxia, agnózia és az exekutív működések zavara.

A Solomon munkacsoport (23, 24) által javasolt 7PT a dementia szindróma megállapításához szükséges minden tünetet vizsgál közvetlen vagy közvetett formában, hiszen az orientációs feladat a rövid és hosszú távú memória működéséről is tájékoztat, a támponttal segített memória teszt a figyelem, a tanulás, a gnosztikus működések, a szemantikus típusú explicit és munkamemória, valamint a memória konszolidációs funkciókról ad felvilágosítást, a verbális gördülékenységi tesztrész pedig fázis zavarokat, exekutív működést és munkamemória képessé-

6. táblázat: Határértékek és hatásközmérő karakterisztika a 7 perces teszt egyes tételeinél és összesített pontszámánál Alzheimer-kór esetén

	Hatásközmérő karakterisztika			
	határérték pont	szenzitivitás (%)	specificitás (%)	szignifikancia*
Orientáció	111	89	79	0,0291
Memória	11	93	75	0,0416
Verbális gördülékenység	12	83	81	0,2416
Óra rajzolás	5	91	81	0,0001
Összesített pontszám	139	89	93	0,0001

*ROC görbe alatti terület 0,5-től való eltérése



3. ábra: A kontroll és betegcsoportok teljesítményének megoszlása a 7 perces teszt részfeladataiban

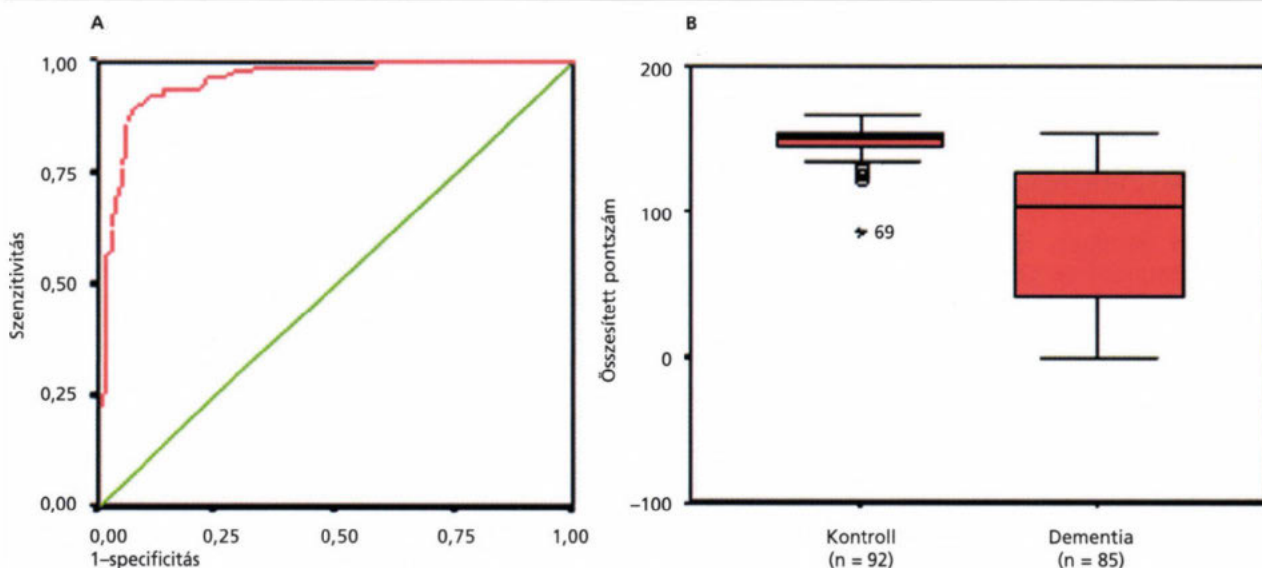
geket mér, végül az ORT komplex módon praxist, gnóvizst, exekutív funkciókat, és munkamemóriát ítélt meg.

Ezek alapján nem meglepő, hogy az általunk vizsgált három leggyakoribb dementiaformát (AD, VD és a kevert AD-VD) a 7PT nagy érzékenységgel ismerte fel és különítette el a CNT csoporttól. A teszt tehát a dementia szindrómák hatékony felismerője. Ha a 7PT diagnosztizáló képességét összevetjük a másik leggyakrabban használt dementia szűrő módszerrel, a MMT megfelelő értékeivel, akkor láthatjuk, hogy a két teszt demenciát felismerő képessége hasonló, hiszen az MMT a közepesen súlyos demenseket 80-90% szenzitivitással ismerte fel (6, 32). Az optimális határértékeknél mi is hasonló, 86-94% szenzitivitási értékeket határoztunk meg a dementia fajtájától függően (5. táblázat). Vizsgálatunk szerint a 7PT az AD felismerésére kissé jobban alkalmas, mint a VD-ban előforduló kognitív deficitre. Ez nem meglepő,

mivel a tesztet eredetileg leírói csak AD felismerésére, elkülönítésére dolgozták ki, de más dementiaformák esetében nem határozták meg felismerő képességét (23, 24). Munkánk ezeknek az összehasonlítóknak az elvégzésére is irányult.

A hat különböző betegcsoport teszt szenzitivitási és specifitási adatai arra utalnak, hogy a három említett dementiaformát közel azonos hatékonysággal ismeri fel a 7PT. Ez azt jelenti, hogy a teszt nem specifikus egyik dementiaformára sem, tehát AD, VD vagy kevert AD-VD diagnosztizálásának megállapítására nem alkalmas. Ez azonban a teszt értékéből nem vesz el, hiszen eredményeink szerint dementia szűrőtesztként megbízhatóan alkalmazható, és a már használt többi szűrőteszt, az MMT, ORT sem mutat betegségspecifitást (11, 14, 32).

Az MMT alkalmazásának egyik hátránya, hogy érzékenysége a dementia súlyossági fokával fordítottan arányos, azaz az enyhébb eseteket kevésbé ismeri.



4. ábra: (A) Hatásfokmérő karakterisztika görbe (ROC) a 139-es határértékpont szerint szétválasztott 7 perces teszt összpontszámainál a kontroll és összesített demencia csoportokban; (B) A 139-es határértékpont szerint szétválasztott kontroll és összesített demencia csoportok összesített teljesítménye a 7 perces tesztben

ri fel (33). Eredményeink (4. táblázat) arra utalnak, hogy a meglévő demencia szindrómán belül (24 pont alatti MMT esetén) a 7PT hatékonyan tudja a súlyos, középsúlyos és enyhe demenciaformákat elkülöníteni az AD betegek esetében. A hasonló teszt érzékenységi adatok alapján feltételezhetjük, hogy bár külön nem határoztuk meg, de megfigyelésünk a két másik demenciaforma, a VD és kevert AD-VD súlyossági fokozataira is helytálló. Eredményeink szerint tehát a demencia szindrómán belüli árnyaltabb súlyossági elkülönítésre a 7PT érzékenyebb mint az MMT. A 7PT előnye valószínűleg az MMT-nél összetettebb kognitív működést mérő képességére vezethető vissza.

Az általunk vizsgált 27 fő, EKZ diagnózist kapott betegnek (24–26 pont közötti MMT) a CNT csoporthoz hasonló teljesítménye (2. táblázat) arra utal, hogy a demenciák prodromális stádiumának tartott EKZ felismerésére (27) a 7PT nem alkalmazható. Az 5. táblázat érzékenységi adatai is erre utalnak, hiszen az optimális határérték esetén is csak 48% specifitást találtunk ebben az összehasonlításban.

Ahogy a bevezetésben is utaltunk rá, a D betegek pseudodementiájának elkülönítése a valódi dementiáktól diagnosztikus szempontból még nem megoldott feladat. Vizsgálatunk egyik legfontosabb megfigyelése, hogy a 7PT segíthet a D betegek kognitív zavarának elkülönítésében, hiszen ebben a tesztben a D betegek a CNT csoporthoz hasonló teljesítményt nyújtottak minden részfeladatban és az összesített eredményben (3. táblázat). Ezzel szemben az MMT teszt esetében a D betegek szignifikáns felidézési és figyelemzavara (2. táblázat) az EKZ csoporthoz hasonlóvá tette őket, nehezítve elkülönítésüket az enyhe demencia csoporttól. A 7PT előnye az MMT-vel szemben, hogy kevésbé követi el azt a hibát, hogy a demencia rizikócsoportba (az EKZ ennek tekinthető) sorolja a D betegek kognitív teljesítmé-

nyét. Korábban hasonló tapasztalatokról számolt be munkacsoportunk egy másik demencia szűrőteszt, a támponttal segített felidézési teszt esetében is (13).

Vizsgálatunk nemcsak a differenciáldiagnosztika területén hozott újat, hanem metodika szempontjából is továbbléptünk. A teszt eredeti leírói nem határoztak meg optimális ponthatárértékeket a résztesztek és az összesített eredményt illetően. Ezeket meghatározva, számításaink szerint (6. táblázat) a 139 összesített pontnál nagyobb teljesítményt nyújtók 93% specifitással a CNT, a határérték pontnál kevesebbet elérők pedig 89% szenzitivitással a demencia csoportokba sorolhatók. Ehhez azonban a 7PT résztesztjeként alkalmazott Benton-féle orientációs teszt eredményének kiszámítási módját (2) a módszerek részben leírtak szerint módosítanunk kellett.

Vizsgálatunk néhány kívánnivalót hagy maga után. Hátrány a részvevő személyek speciális volta, hiszen memória ambulanciára beutaltak közül kerültek kiválasztásra, tehát mindegyikük rendelkezett memória panasszal. A továbbiakban szükséges volna általános idős populáción is kipróbálni a tesztet. További probléma, hogy a diagnosztikus csoportok kialakításánál csak a klinikai valószínűségi diagnózist tudtuk felhasználni, neuropatológiai diagnoszismet erősítés nem történt, így magukat a diagnózist is legalább 10%-os hibahatárral állapítottuk meg, ami a teszt érzékenységi mutatóinak értékelésekor figyelembe kell vennünk. A vizsgálok közötti és a vizsgálatok közötti megbízhatósági mutatók meghatározása is további kiegészítő vizsgálatokat igényel. Az említett problémákat a szerzők egy már elindított, két magyarországi megyére kiterjesztett hároméves nyomon követéses vizsgálat keretében próbálják megválaszolni. A statisztikai analízis sem tekinthető véglegesnek: hátra van az eljárás megbízhatóságának tesztelése, azaz, a logisztikus regresszióval kapott „szabály” tesztelése új eseteken, vala-

mint az optimálisnak talált határérték pontosítása, és egy, akár a háziorvosi környezetben is könnyen alkalmazható döntési séma kidolgozása.

Összefoglalva eredményeinket: A 7PT a valódi demencia szindrómák hatékony felismerője, hiszen 91%-os érzékenységgel képes felismerni az AD-t, 87% és 94% biztonsággal a VD-t és kevert AD-VD-t. A három demencia szindróma egymástól való elkülönítésére azonban nem alkalmas. A depressziós pseudodementia és OASZ felismerésére sem használható, az EKZ kimutatására pedig alacsony specifitási értékei miatt nem javasolható. A teszt előnye, hogy több kognitív terület egyszerű feltérképezését segíti. Sem kitöltésének levezetése, sem értékelése nem igényel speciális orvosi szaktudást és időt, hiszen előzőleg kiképzett segítő személyzet elvégezheti. Demencia szűrőtesztként való használata az alpellátásban javasolható, önálló diagnosztikus tesztként azonban nem alkalmazható.

Köszönetnyilvánítás: A munka a Békésy György Posztdoktori Ösztöndíj 2002 támogatásával készült.

IRODALOM: 1. *Bancher, C., Jellinger, K., Lassmann, H. és mtsai:* Correlations between mental state and quantitative neuropathology in the Vienna longitudinal study on dementia. *Eur. Arch. Psychiatr. Clin. Neurosci.*, 1996, 246, 137-146. – 2. *Benton, A. L.:* Contributions to Neuropsychological Assessment. Oxford University Press, New York, 1983. – 3. *Folstein, M. F., Folstein, S. E., McHugh, P. R.:* Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.*, 1975, 12, 189-198. – 4. *Füredi J., Tariska P., Gerevich J.:* Ajánlás a demenciák átvizsgálására és kezelésére. *Psychiat. Hung.*, 2002, 17, 202-223. – 5. *Freedman, M., Leach, L., Kaplan, E. és mtsai.:* Clock Drawing: A Neuropsychological Analysis. Oxford University Press, New York, 1994. – 6. *Galasko, D., Klauber, M. R., Hofstetter, C. R. és mtsai:* The Mini-Mental State examination in the early diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch. Neurol.*, 1990, 47, 49-52. – 7. *Gertz, H. J., Xuereb, J. H., Huppert, F. A. és mtsai:* The relationship between clinical dementia and neuropathological staging (Braak) in a very elderly community sample. *Eur. Arch. Psychiatr. Clin. Neurosci.*, 1996, 246, 132-136. – 8. *Grober, E., Buschke, H.:* Genuine memory deficits in dementia. *Dev. Neuropsychol.*, 1987, 3, 13-36. – 9. *Helmes, E., Merskey, H., Fox, H. és mtsai:* Profiles of cognitive decline in Alzheimer disease. *Alzheim. Dis. Assoc. Dis.*, 2002, 16, 123-127. – 10. *Hosmer, D. W., Lemeshow, S.:* Applied Logistic Regression. Wiley,

New York, 2000. – 11. *Janka Z., Somogyi A., Maglóczy E. és mtsai:* Dementia szűrővizsgálat kognitív gyors teszt segítségével. *Orv. Hetil.*, 1988, 129, 2797-2800. – 12. *Janka Z., Maglóczy E., Józsa K. és mtsai:* Kognitív hanyatlás és demencia tájékozódó vizsgálata délkelet-magyarországi szociális otthonokban. *Psychiat. Hung.*, 1996, 11, 363-373. – 13. *Janka, Z., Kálmán, J., Maglóczy, E.:* Enhanced cue recall memory testing in dementia. 3rd Hungarian Congress of Alzheimer's disease Clin. Neurosci., 1996, Suppl. 1, 18. – 14. *Kálmán J., Maglóczy E., Janka Z.:* Óra Rajzolás Teszt: gyors és egyszerű demencia szűrő módszer. *Psychiat. Hung.*, 1995, 10, 11-18. – 15. *Kálmán, J., Maglóczy, E., Janka, Z.:* Disturbed visuo-spatial orientation in the early stage of Alzheimer's dementia. *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 1995, 21, 27-34. – 16. *Kathleen, A., Welsh-Bohmer, D., Mohs, R. C.:* Neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*, 1997, 49 (Suppl 3), S11-S13. – 17. *Khachaturian, Z. S.:* Diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch. Neurol.*, 1985, 42, 1097-1104. – 18. *Mackinnon, A.:* Methodological pitfalls in evaluating clinical tests. *Arch. Neurol.*, 1999, 56, 123-124. – 19. *Mayeux, R.:* Evaluation and use of diagnostic tests in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging*, 1998, 19, 139-143. – 20. *McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M. és mtsai:* Clinical diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology*, 1984, 34, 939-944. – 21. *Mirra, S. S., Heyman, A., McKeel D. és mtsai:* The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). *Neurology*, 1991, 41, 479-486. – 22. *Morris, J. C.:* Clinical assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*, 1997, 49 (Suppl 3), S7-S10. – 23. *Solomon, P. R., Hirschhoff, A., Kelly, B. és mtsai:* A 7 minute neurocognitive screening battery highly sensitive to Alzheimer's disease. *Arch. Neurol.*, 1998, 55, 349-355. – 24. *Solomon, P. R., Pendlebury, W. W.:* Recognition of Alzheimer's disease: the 7 minute screen. *Fam. Med.*, 1998, 30, 265-71. – 25. *Solomon, P. R., Brush M., Calvo, V. és mtsai:* Identifying dementia in the primary care. *Int. Psychogeriatr.*, 2000, 12, 483-493. – 26. *Stoppe, G., Sandholzer, H., Staedt, J. és mtsai:* Diagnosis of dementia in primary care: Results of a representative survey in Lower Saxony, Germany. *Eur. Arch. Psych. Clin. Neurosci.*, 1994, 244, 278-283. – 27. *Tariska, P.:* A demencia mai szemlélete. Budapest, Animula, 1988. – 28. *Tariska, P.:* A gerontopszichiátriai beteg komplex klinikai vizsgálata. Simkó A és mtsai (szerk): A gerontológia aktuális kérdései. Budapest, Print-X, 1994. – 29. *Tariska P.:* Gyakorlati útmutató az emlékezőszavarok általános orvosi megközelítéséhez. Budapest, Pharma Press, 1995. – 30. *Angyalosné Takó E., Baranyai Zs. és mtsai:* A subjektív emlékezet zavar és demencia egyszerű klinikai vizsgálata. OPNI Memória Klinika, Budapest, 1997. – 31. *Tariska P.:* Alzheimer-kór. Budapest, Golden Book Kiadó, 2000. – 32. *Tombaugh, T. N., McIntyre N. J.:* The Mini-Mental State Examination: a comprehensive review. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 1992, 40, 922-935. – 33. *Valenciano, R., Morera, A., Rodriguez-Perera, F. és Fernandez-Lopez, L.:* Diagnosis of dementia in primary care. *Arch. Neurol.*, 1989, 52, 174-177.

(Kálmán János dr., Szeged, Semmelweis u. 6. 6701
e-mail: kalmanj@nepsy.szote.u-szeged.hu)

A Plusz, HIV pozitívokat és AIDS betegeket segélyező alapítvány azonnali, HIV/AIDS betegségekkel, megelőzéssel kapcsolatos szakmai felvilágosítással és tanácsadással szolgál kórházak, klinikák, rendelőintézetek és orvosi rendelők részére

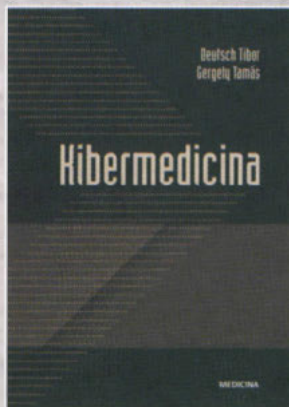
Telefon: 06 (20) 934-9449

AB MEDICINA KÖNYVKIADÓ

könyveiből

Deutch Tibor, Gergely Tamás

Kibermedicina



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

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

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

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

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

Farmakoterápia

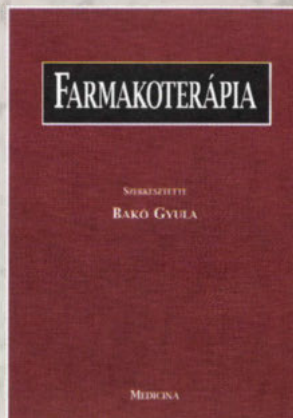
Szerkesztette: Bakó Gyula

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 hiperlipidkémiaalkalmazható terápiát, az antikoagulálás elveit és a citosztatikus kezelés gyakorlati vonatkozásait, valamint a veseelégtelenségben követendő farmakoterápiás elveket fogja át.

Orvostanhallgatóknak, családorvosoknak ajánljuk.

Fornátum: 168 × 238 mm Terjedelem: 450 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

detralex[®]

mikronizált, tisztított flavonoid frakció

MIKRONIZÁLT FORMA

Már 60 tablettás változatban is!

Az egyetlen mikronizált venotonikum

- gyors felszívódás
- nagyobb klinikai hatékonyság

Komplex védelem
az első tünetektől
a súlyos szövődményekig.



ÚJ!

Aranyérbetegségben
2-6 tabletta naponta

Krónikus vénás elégtelenségben
2 tabletta naponta

Részletesebb információ:



Servier Hungária Kft.

1062 Budapest, Váci út 1-3. • Telefon: 238-7799 Fax: 238-7966 • E-mail: servierh@elender.hu

Krónikus vénás elégtelenség

Sándor Tamás dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Sebészeti Klinika, Budapest
(igazgató: Andrejka Pál dr.)

Az európai lakosság egynegyedét érintő vénás betegségek egységes szemlélete az elmúlt 30 év során alakult ki. Alapvető volt az a felismerés, hogy a billentyűhiba és reflux talaján létrejött primer varicositas, valamint az obstrukció (mélyvénás thrombosis) talaján létrejött szekunder varicositas végeredményben ugyanolyan tünetegyütteshez vezet: az alsó végtagon ödéma, elsősorban a boka körül bőrelváltozások, végső soron pedig nehezen gyógyuló lábszárfekély keletkezik.

A civilizált világban gyakran találkozunk vénás betegségekkel. Epidemiológiai felmérések szerint 100 közül 1 emberen alakul ki lábszárfekély életének valamelyik szakaszában. Magyarországon a varicositas prevalenciája megközelíti az 50%-ot.

Érthető, hogy ezeknek a betegségeknek komoly szocioökonómiai hatásuk van. A direkt és indirekt egészségügyi kiadás egész Európában jelentős. A direkt kiadás a közvetlen kezelési költséget jelenti, indirekt veszteség alatt pedig a következmények (táppénz, folyamatos munkaképesség-csökkenés, korai nyugdíj) költségeit értjük. Csak az Egyesült Királyságban a kórházi, az ambuláns és az otthoni kezelés, valamint az indirekt veszteségek összege évi 2 millió font körül van. A nyugat-Európai államok teljes egészségügyi költségvetésük 1,5–2%-át fordítják a krónikus vénás elégtelenség kezelésére.

A krónikus vénás elégtelenség (chronic venous insufficiency, CVI) fogalmát a holland *van der Mollen* vezette be 1957-ben. Eszerint a CVI az alsó végtag vénás rendszerének működési zavara, amelynek lényege a *vénás nyomás tartós emelkedése*, amit *billentyűelégtelenség* okoz, a vénás visszaáramlás *obstrukciójával*, vagy anélkül. Később a CVI fogalma kiegészült. A kórkép létrejöttében ugyanis a reflux (billentyűelégtelenség) és az obstrukció (mélyvénás thrombosis) mellett *nyirokelfolyási akadály*, vagy az *izompumpa elégtelen működése* (alsó végtagi bénulás, izomatrophia, arthrodesis) is szerepet játszhat. A CVI kiterjedhet a felületen vagy a mélyvénás rendszerre, illetve mindkettőre.

Etiológia

A billentyűelégtelenség talaján kialakuló CVI (primer varicositas) létrejöttében a következő hajlamosító tényezők játszanak szerepet:

Öröklődés. A vénafalgyengeség, a billentyűk szerkezeti degenerációja, veleszületett és öröklődő lehet. Jól ismert a familiáris előfordulás.

Terhesség. Klinikai tapasztalat, hogy nőknél a terhesség alatt jelennek meg az első visszértágulatok, vagy a már meglévő varicositas súlyosbodik. A varixok egy része azonban a szülés után visszafejldődik, ami arra utal, hogy létrejöttüket nemcsak a graviditás alatt növekvő uterusnak a medencevénákra gyakorolt nyomása, hanem hormonális hatások is elősegítik.

A hormonális *fogamzásgátlók* is rizikófaktort jelentenek.

Foglalkozás. Az álló-, vagy tartós ülőmunkával járó foglalkozás (gyári munkás, tanító, fodrász, sebész) kétségtelenül elősegíti a varixok kialakulását.

Obesitas. A klinikai megfigyelések ellenére nem elsődleges rizikótényező.

Táplálkozási szokások. Régebben a rostús táplálék hiánya miatt kialakult székrekedést tartották hajlamosító tényezőnek. Újabban a táplálékból hiányzó E-vitamin jelentőségét hangsúlyozzák, az E-vitamin ugyanis a vénák falát károsító szabad gyökök felszabadulását gátolja.

Nem. A nőknél gyakrabban megfigyelt varicositas – férfi: nő arány 1: 4 – elsősorban a terhességekkel magyarázható.

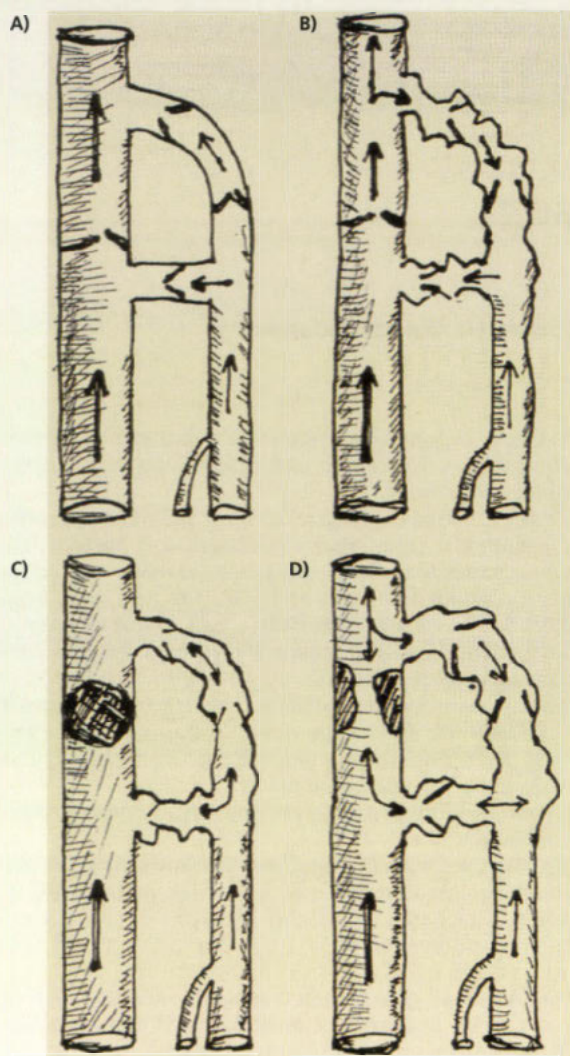
Életkor. Idősebb korban több a varicositas.

Faji, földrajzi tényezők. Afrikában, színes bőrűeken, természeti körülmények között élő népeknél CVI sokkal ritkábban fordul elő, mint Nyugat-Európában, fehér embereken.

Az obstrukció talaján kialakult CVI-t (következmenyes szekunder varicositást) leggyakrabban mélyvénás thrombosis okozza. Hajlamosító tényezői azonosak a vénás thromboemboliák ismert rizikófaktoraiával. Ezeket csak röviden felsoroljuk: életkor > 40 év, műtétek (típus, időtartam, traumatizációtól függően, főleg ortopéd beavatkozások: csípő-, térdízület-implantáció), törések (elsősorban a csípőtájon), vénás thromboembolia az anamnézisben, thrombophilia, immobilitás (tartós fekvés, gipszrögzítés, stroke, bénulás), terhesség, gyermekágy, fogamzásgátlók (ösztrogén-terápia), daganatos betegségek (kemoterápia), obesitas, belgyógyászati betegségek (idült szív-, tüdőbetegség, nephrosis, polyglobulia, myeloproliferatív betegség), hosszú utazás (repülőút).

A CVI formái kóroktani szempontból

Epifascialis (suprafascialis) CVI (= „primer” varicositas, ami a v. saphena magna, ritkábban a parva törzsén, majd mellékágain alakul ki). Kiinduló pontja az, hogy a saphenofemoralis junctio billentyűje elégtelenné válik. A reflux az első perforáns vénán keresztül a mélyvénák felé terelődik. Amint a szív felé áramló vér újra az elégtelen billentyűhöz



1. ábra: A CVI formái
 A) Szabályos vénás keringés; B) Epifascialis CVI; C) Subfascialis CVI; D) Kevert CVI

ér, egy része ismét az epifascialis vénába kerül, így „privát keringés” alakul ki. A lefelé áramló extra vérmennyiség („blow down”) pedig jelentős, a felületes vénákat kitágítja.

Subfascialis CVI. Ebben az esetben obstrukció van a mélyvénákban. A vér az elzáródás alatti perforáns vénán át a felületes vénákba terelődik és ezeket kitágítja. „szekunder” varicositást okoz. Az elzáródás oka lehet:

a) Leggyakrabban a mélyvénákban keletkezett thrombus. A thrombus rekanalizációja után a billentyűk károsodnak, a véna merev falú csővé alakul át, a vér a szív és a periféria felé is áramlik, nagyobb mennyiségű vér marad a végtag területén, a vénás nyomás fokozódik, annak minden következményével. Így alakul ki a *postthromboticus szindróma*, ami tehát a subfascialis CVI egyik formája.

b) Angiodysplasia: a mélyvénák teljes, vagy részleges ki-felzáródási hiánya.

c) Tumoros elzáródás.

Subfascialis CVI-t okozhatnak még az *arteriovenosus fistulák*, ezek az intrauterin életből visszamaradó mikrokommunikációk, vagy traumás eredetűek lehetnek, mint az artéria és véna együttes sérülése okozta shuntök.

Transfascialis CVI (= perforáns elégtelenség). Létrejöhet önállóan is, ha a perforáns vénák billentyűje közvetlenül károsodik. Többnyire azonban másodlagosan keletkezik, ha

a perforáns billentyűk túlterheltek, akár a primer varicositas következtében létrejött fokozott, de szabályos irányú áramlás miatt, akár a mélyvénás thrombosis okozta kóros irányú áramlás miatt. A perforáns elégtelenség kettős hemodinamikai következménnyel jár. Egyrészt romlik az izompumpa határfoka, mivel a vénás vér egy része a mélyvénák irányába áramlik. Másrészt a vénás vér másik része a felszínes vénák felé terelődik, sokszor olyan nyomással, hogy a bőrön gombszerű elődomborodások „blow out”-ok alakulnak ki. A blow out-ok területén a bőr elvékonyodik, romlik a mikrocirkuláció. Az alsó végtagon minél distalisabban alakul ki perforáns elégtelenség, annál inkább jönnek létre bőrelváltozások, annál inkább keletkezik lábszárfekély. Ezzel szemben a végtagon proximálisabban létrejött perforáns elégtelenség fokozott varixképződéshez vezet.

Kevert forma. A gyakorlatban az epifascialis, a subfascialis és a transfascialis CVI legtöbbször együtt fordul elő, kombinálódnak (1. ábra).

Patomechanizmus

Régóta ismert, hogy a vénás hipertónia károsítja a szöveteket. CVI esetén a billentyűelégtelenség okozta reflux miatt a lábikra izompumpája járás közben sem képes csökkenteni a perifériás vénás nyomást, tartós, ún. „ambulatorikus” vénás hipertenzió alakul ki. Ennek a mikrocirkulációra, a szövetekre gyakorolt hatását két elmélettel magyarázzák.

Fibrinmandzsetta kialakulása. A fokozott nyomás átterjed a mikrocirkulációra, a kapillárisok kitágulnak, permeabilitásuk fokozódik, nagymolekulájú fehérjék (fibrinogén) lépnek ki a szövetek közé. A nyirokkeringés túlterhelte válik, ödéma, pangás keletkezik. A pangó vér fibrinolitikus aktivitása csökken. Ennek egyik következménye az induráció (dermatosclerosis), illetve az oldhatatlan fibrinmandzsetták kialakulása a kapillárisok körül, melyek az oxigén diffúzióját akadályozzák. A szöveti hypoxia fekélyképződéshez vezet.

Radioaktív xenongázzal végzett újabb vizsgálatok azonban nem tudták ezt a szöveti hypoxiát igazolni. A xenogáz zavartalanul diffundál át a dermatoscleroticus bőrön, – noha a molekula nagysága és diffúziós tulajdonsága ugyanolyan, mint az oxigéné.

Fehérvérsejt-csapda. Új haemorheológiai vizsgálatok a fekélyképződésben a neutrophil granulocytáknak tulajdonítanak kulcsszerepet. A fehérvérsejtek nagysága 2–3-szor, rigiditása pedig 1000-szer nagyobb, mint a vörösvérsejteké, ezért a lassú áramlás miatt a kapillárisokban könnyen megakadnak, torlódnak, „csapdába esnek”. A megakadt fehérvérsejtek az endothelhez tapadnak, fehérvérsejt-endothel interakció jön létre, melynek következtében a fehérvérsejtek aktiválódnak. Az aktivált fehérvérsejtekből szabad oxigényökök, proteolitikus enzimek szabadulnak fel, amelyek a lipidmembránokat, fehérjéket, más kötőszöveti komponenseket károsítják, ez okozza a lábszárfekély kialakulását. Kemotaktikus hatású leukotriének is felszabadulnak, melyek újabb fehérvérsejteket vonzanak a helyszínre.

Valójában a folyamat sokkal bonyolultabb. A szöveti károsodásban fontos szerepe van az endothelsejtek károsodásának (csökken a fibrinolitikus aktivitás (tPA), vasodilatator mediátorok (prosztaglandin, EDRF) választódnak ki, a CAM-expresszió miatt újabb fehérvérsejtek kötődnek az endothelhez), a thrombocyták és a koagulációs rendszer aktiválódásának, a magas fibrinogénszintnek, a viszkozitás növekedésének és hemokoncentrációnak.

Osztályozás

Félreértéseket okozott, hogy a CVI fogalmát a világ egyes országaiban eltérően értelmezték. A különböző interpretációk miatt az irodalmi adatokat, kezelési eredményeket nem lehetett összehasonlítani. Ezért 1994-ben, Hawaii-ban, az American Venous Forum VI. kongresszusán kidolgoztak egy új klasszifikációt, a *CEAP rendszert*, ami betűk és számok segítségével pontosan körülhatárolja a kórképet klinikailag, etiológiailag, anatómiailag és patofiziológiailag (1. táblázat). Az új osztályozási rendszer gyorsan elterjedt, mindennapi gyakorlatban a kissé bonyolult klasszifikációból csak a klinikai besorolást alkalmazzák (2. táblázat). Így például különösebb panaszt nem okozó varicositas: C_{2A}, panaszokat okozó varixok, bőrtünetekkel, aktív lábszárfekélyvel, de ödéma nélkül: C_{2,4,6S}.

1. táblázat: CEAP osztályozás

- C a *klinikai jelek* szerint (0–6 osztály), amit aszimptomás (A) és szimptomás (S) jelzéssel egészítünk ki
E *etiológiai osztályozás* (Congenitalis: E_C, Primér: E_P, Secundær: E_S)
A *anatómiai elhelyezkedés* szerint [Superficialis: A_S, Deep (mély): A_D, vagy Perforans: A_P, önmagában, vagy kombinációban]*
P *patofiziológiai diszfunkció* szerint (Reflux: P_R, Obstrukció: P_O, önmagában vagy kombinációban: P_{RO})**

* Az egyes vénákat számok jelölik, például: v. saphena magna a térd felett: A_{S2}, v. fem. superf.: A_{D13}

** Duplex scanninggel az obstrukció helye pontosan meghatározható. Így az elzáródás lehet: cavalis, iliialis, femoralis vagy cruralis (P_{O-Cav}, P_{O-Il}, P_{O-Fr}, P_{O-C}), több szakaszra is kiterjedhet (P_{O-1,2})

2. táblázat: Klinikai osztályozás

Osztályok*

- C₀ A vénás betegségnek nincs látható, vagy tapintható jele
C₁ Teleangiectasiák, vagy reticularis vénák
C₂ Varicosus vénák
C₃ Ödéma
C₄ Bőrelváltozások a vénás betegség következtében (pigmentáció, vénás ekcéma, lipodermatosclerosis)
C₅ Gyógyult lábszárfekély
C₆ Aktív lábszárfekély

* Ha a betegnek nincsenek panaszai, az indexeket „A”-val (aszimptomás), ha vannak panaszai „S”-sel (szimptomás) egészítjük ki

Meghatározták az egyes jelenségek definícióit. A *teleangiectasiák* kis, dilatált intradermalis venulák, átmérőjük 1 mm-ig terjedhet („spider veins”, „Besenreiser Vencn”). Ezek a finom, pókhálószerű seprűvénák főleg nőkön okoznak kozmetikai problémát.

A *reticularis vénák* a bőrön kékesen áttűnő subdermalis vénák, a térdalji árokban, vagy a comb külső oldalán, átmérőjük 2–4 mm.

Egyik elváltozás sem tapintható, csak látható. A teleangiectasiák nem, a reticularis vénák – ha ritkán – de okozhatnak vénás fekélyt.

A *varicosus vénák* már tapintható, subcutan, dilatált vénák, átmérőjük nagyobb, mint 4 mm. 2001-ben a 14. phlebologiai világkongresszus némi módosítást hajtott végre a klinikai osztályozásban. Két konkrét bőrjelenséget is besorolt az egyes osztályokba. A 3. osztályba sorolta a co-

rona *phlebectatica paraplantarist*, melyek rózsafűzészterű, kis vénatágulatok a talp szélén és a boka körül. A 4. osztály bőrjelenségei között külön említik az *atrophie blanche*-t, mely fájdalmas, körülírt, porcelánfehér bőrelvékonyodás, szétszórtan apró, piros pontokkal.

Terápia

A terápiás lehetőségek 3 komponensből állanak: 1) konzervatív bázisterápia; 2) sebészi kezelés; 3) szklerotizáció.

Konzervatív bázisterápia

Kompressziós kezelés

A rugalmas pólyával (fáslival), illetve elasztikus harisnyával végzett kompressziós kezelés a CVI minden formájában alapvető módszer önmagában alkalmazva, vagy más kezelési módszerekkel kombinálva. Hatása sokoldalú. A felületes vénák összenyomásával csökkenti a pangó vér térfogatát, s így a vénás nyomást. A mélyvénák és a nyirokerekek szűkítésével fokozza a visszaáramlás sebességét. Támogatja az izompumpa tevékenységét. A thrombusokat a vénafalhoz fixálja. Különösen hasznos ödémaellenes hatása.

A pólyázás technikáját meg kell tanulni. A fáslit még ödémamentes állapotban, reggel, felkelés előtt, distalisan kezdve, az ujjak tövétől a térdhajlatig, hézag- és ráncmentesen kell felhelyezni. A pólyázás a bokánál legyen a legszorosabb, felfelé, a lábszáron lazább. A kompresszió legyen egyenletes, a menetek félig fedjék egymást, a bemélyedéseket a lábszáron haszivatcs alátétellel ki kell párnázni. A rugalmas pólyát a betegség kezdeti, dekompenzált állapotában alkalmazzuk, ha a végtag ödémás, vagy a lábszáron aktív fekély van. Ha az ödéma leapadt, az induratio felpuhult, a fekély begyógyult és már kialakult a végtag végleges körfogata, akkor térünk át az elasztikus harisnya használatára.

Az elasztikus („gumi”) harisnyák munkanyomásuk alapján 4 kompressziós fokozatba sorolhatók. Általában a II. kompressziós fokozatú harisnyát rendeljük. Ennél nagyobb nyomású harisnyát csak lymphoedema esetén írunk fel.

Gyógyszeres kezelés

A venoaktív, phlebotrop gyógyszerek főként flavonoidszármazékok, a kezelés hasznos támogatói.

A *diozmin-hesperidin* kombináció *bioflavonoid*, gátolja a vénák tágulását, fokozza a nyirokelfolyást, javítja a mikrocirkulációt, csökkenti a fájdalmat.

A *prociánidol oligomerek* a vénafalban a fibrózus proteinekhez kötődnek. Védik az elasztint és a kollagént a destruktív enzimikus lebontás ellen. Szabadgyök-fogók, stimulálják a nyirokkeringést.

A *hidroxietil-rutozideák* hatásukat az endothelsejtekben fejtik ki. Fokozzák a kapillárisok rezisztenciáját és a vénás tónust, gátolják a prosztaglandin-szintézist.

A *kalcium-dobezilát* gátolja a vénafal permeabilitását növelő hisztamin, szerotonin, hialuronidáz felszabadulását, továbbá a thrombocyták hiperaggregációját.

CVI-ban a *diuretikumokat* csak mérsékelten alkalmazzunk. A drasztikus vízajtás hemokoncentrációt okoz, a vér viszkozitása nő, romlik a mikrocirkuláció.

A lokális kezelés során alkalmazott kenőcsök felületes thrombophlebitis, feszülő, meleg vénák esetén csökkentik a fájdalmat, a gyulladást. CVI-ban azonban a sérülékeny bőrön át könnyen jön létre kontakt szenzibilizáció. A betegek az önkezelés, vagy a szomszédok „jótanácsai” miatt a különböző kenőcsökkel szemben allergiássá válnak. A legtöbb bajt a phenylbutazon, a peru balzsam és a para-állású vegyületek okozzák.

Az *ulcus cruris* kezelésében is a kompressziós kezelés az elsődleges, a helyi kezelés csak adjuváns. Alapvető először a fekély feltisztítása, a nekrotikus elemek, a lepedék eltávolítása, majd a seb tisztántartása, ezt követően pedig a sarjadás és a hámosítás elősegítése a korszerű nedves sebkezelés elvei alapján.

Tanácsadás

Elősegíti az eredményes kezelést, ha a betegeket hasznos tanácsokkal látjuk el. A vénás hipertónia csökkenése a kompresszió kivül a lábszár izompumpájának igénybevételével, tehát a mozgással és az alsó végtag felpolcolásával érhető el.

Káros a hosszan tartó állás, vagy a lefogott lábvaló ülés. Előnyös azonban minden, az izompumpára ható mozgás: egyszerű séta, turistáskodás, hegymászás, speciális vénás torna. A sportok közül különösen az úszást, kerékpározást, teniszt ajánljuk.

Előfordulnak olyan helyzetek, amikor a hosszadalmas állás vagy ülés nem kerülhető el. A beteg ilyenkor is néha mozgassa meg a lábát. Repülőn, autóbuszon történő hosszú utazásnál időnként az ülésről keljen fel és járkáljon, fogyasszon bőven folyadékot. Rendszeresen meg kell szakítani a hosszú gépkocsitazást is és a pihenők alatt a lábakat tornáztatni kell.

Kerülni kell a szoros gumizoknit, körkörös harisnyakötőt, szűk öveket, szoros farmernadrágot. Ugyancsak kerülendő a forró fürdő, a lábak napoztatása. Nyáron viszont jót tesz a végtag hidegizes tusolása, naponta egyszer-kétszer. Az elhízás is rizikótényező lehet, ugyanígy a rostszegény étrend miatt kialakuló krónikus székrekedés. Ilyenkor fogyókúrát rendelünk, zöldségfélék, saláta, főzelék, gyümölcs, korpá, müzli, corn-flakes fogyasztását ajánljuk. Védő hatása van az E-vitaminnak, ez a vénafalat károsító szabad gyökök felszabadulását gátolja. Fogamzásgátlót ne szedjen a beteg, a tableta és a dohányzás együtt különösen veszélyes.

Sebészeti kezelés

Felületes vénás rendszer: varicectomia

A felületes vénás rendszerben kialakult nagy, kanyargós vénákat *varicectomiával* távolítjuk el. Elsősorban a „crosse”-ok (ezek a v. saphena magna és parva beömlési helyei) billentyűelégtelenségével járó törzsvéna- és mellékág-varicositáskor, a perforáns vénák elégtelenségénél indikált a műtét, ha a panaszok fokozódnak, vagy a varicositas szövődésményei (varixruptura, ismétlődő varicophlebitisek, progresszív CVI) jelentkeznek. Álló munkát, nehéz testi munkát végzőkön könnyebben indikáljuk a műtétet. A kozmetikai indikáció (balett-táncosok, manökenek) csak ritkán indokolt. Elutasítjuk a „profilaktikus műtétet”, amit egyesek minimális CVI esetén végeznek. Ma a rekonstruk-

ciós érsebészet korábban gondolnunk kell arra, hogy a betegnek később, egy perifériás artéria-, vagy koszorúér-rekonstrukciós műtétéhez a v. saphena magna, vagy parva egyes egyenes szakaszaira szüksége lehet. Terhesség alatt nem végzünk nagyobb műtétet. A varixok a szülés után – legalábbis részben – visszafejlődhetnek.

A korszerű varixműtétek egyre inkább az egy napos sebészet körébe kerülnek. A műtét fő mozzanatai: a *crosssectomia* (a törzsvéna magas lekötése és átvágása az inguinalis hajlatban, közvetlenül a junctionál, valamennyi oldalág megszakításával), a *stripping* (a törzsvéna bőr alatti kihúzóspeciális szondával), a *perforáns ligatura* (az elégtelen perforáns vénák subfascialis lekötése, főként a belbokatájon) és a mellékágak eltávolítása *horgolótűs exhairessissel*, vagy ezek *elroncsolása* Klapp-, vagy Smetana-késsel. Recidíva 2–5%-ban fordul elő, kozmetikailag is szépek az eredmények.

Mélyvénákon végzett műtétek

A mélyvénákon végzett műtétek érsebészeti feladatot jelentenek. Ezek két csoportba oszthatók: a mélyvénás obstrukciót és a mélyvénás elégtelenséget korrigáló operációkra.

Krónikus v. iliaca-elzáródás esetén *Palma-műtét* végezhető. Ilyenkor az ép oldali v. saphena magna megfelelő hosszú szakaszát átvágják és egy suprapubicusan készített subcutan alaguton át az ép oldalra vezetik, ahol az elzáródás alatt összekötik a még nyitott v. femoralisszal.

A mélyvénás elégtelenség sebészi megoldása történhet *külső gyűrűvel*, ami a mélyvénát beszűkíti és a billentyűfunkció pótlására szolgál, vagy *valvuloplasztikával*, azaz a károsodott mélyvéna-billentyű direkt rekonstrukciójával. A *valvula-transzplantáció* során egy ép billentyűvel rendelkező felületes vénaszakaszt implantálnak a károsodott mélyvéna rendszerbe.

Perforáns elégtelenség megszüntetése

Történhet a belbokatájon *közvetlen feltárásból* végzett *ligaturával*, vagy *paratibialis fasciotomiával*.

Ilyenkor a térd alatt, medialisan ejtett kis metszésből bevezetett késsel vakon felhasítják a cruralis fasciát és átvágják az elégtelen perforánsokat. Az indurált hegsvöet átvágásával csökken a nyomás a subfascialis térben, javul a mikrocirkuláció, a makacs fekélyek begyógyulnak.

A legújabb megoldás a *SEPS* (Subfascial Endoscopic Perforator Surgery), amelynél a tibia medialis condylusa alatt ejtett metszésből endoscopyt vezetnek a subfascialis térbe és a perforáns vénákat két klip között átvágják.

Szklerotizáció

A szkleroterápia során intimakárosító szert fecskendeznek finom tűvel a véna lumenébe. Az így létrejött időleges gyulladás az ér végleges elhegesezéséhez vezet. Az indikációs kör elsősorban a CEAP C₁ osztályára terjed ki: a teleangiectasiák, reticularis vénák jól szklerotizálhatók. A műtét után kiújuló kis varixok, oldalágtágulatok, enyhébb perforáns elégtelenség szklerotizálása is szóba jön. A szklerotizálás után a beteg rugalmas pólyát visel, a szklerotizált ér vastagságától függően, akár 6 hétig. A beavatkozás speciális technikát, körültekintést, ellenőrzést igényel.

(Sándor Tamás dr., Budapest, Kútvölgyi út 4. 1125
e-mail: dr.sandor.tama@freemail.hu)

Telemedicina

Ambuláns EKG-monitorozás – telemedicina: a transztelefonos elektrokardiográfiás betegmegfigyelés hasznosságáról. Wehr, M. H. és mtsai (Klinik für Kardiologie und Angiologie, Augusta-Kranken-Anstalt, Bergstrasse 26, 44791 Bochum, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2002, 127, 2679-2681.

Manapság a tudomány szinte minden szegletét, egész birodalmát a számítógép és az elektromos hálózatstruktúra hálózza át, határozza meg, és ez a tendencia az orvostudományra is vonatkozik. A telematika és a telemedicina [Ref.: telematika a telekommunikációs elektronika és az információs technika (informatika) egyidejű-együttes alkalmazása; telemedicina – távgyógyászat] által egészen új lehetőségek nyílnak meg, soha nem is sejtett horizontok tűnnek fel.

A „telemedicina” napjainkban gyakran használt kifejezés lett, amelyet sokszor többféle jelentésben is alkalmaznak, holott ezen szakkifejezés egyértelmű, egységes értelmezése feltétlenül fontos lenne: a telemedicina terminus technicus a telematikai módszerek igénybevételével távolról foganatosított orvosi tevékenységeket, beavatkozásokat jelöli. Az egészségügyi telematika a telekommunikációs elektronikának (a távközlésnek) és az információs technikának az egészségügyben történő együttes, szinkron felhasználását valósítja meg.

Az utolsó évtizedek folyamán egyre inkább meghonosodott a telematikai technikáknak a szívgyógyászat területén történő felhasználása (telekardiológia): a telekardiológia mára jól megalapozott tudományág lett, melynek súlyponti feladata a szívbetegség távmegfigyelése, távellenőrzése.

A (szív)beteg ambuló monitorozására többféle módszerrel rendelkezünk: 1. 24 órás EKG-megfigyelés, 2. 48 órára – 7 naposra bővített EKG-monitorozás, 3. külső folyamatos eseményrögzítés („event recording”), 4. külső, nem folyamatos, szakaszos monitorozás külső eseményrögzítővel, 5. állandó megfigyelés beépített eseményrögzítő („implantable

event recorder”) igénybevételével, 6. Holter-funkciós pacemaker és beültethető cardioverter defibrillátor alkalmazása. Ezen technikák, módszerek közül – bár az általános metodikai irányelvek figyelembevétele, betartása roppant fontos – mindig egyénre szabottan, az adott esetnek megfelelően azt alkalmazzuk, amellyel legvalószínűbb az eredményes megfigyelés: más-más monitorozástechnikát foganatosítunk attól függően, hogy a beteg gyakran jelentkező szívdobogásról panaszkodik, vagy ha ritkán föllépő, hosszan tartó szívdobogástól szenved, illetőleg ha ritkán jelentkező, de rövid ideig tartó palpitiót említ, vagy amikor a palpitiókat praesyncope(k) vagy ájulások kísérik).

A gyakorta föllépő szívdobogáskor a 24 órás ambuláns monitorozásnak a standard EKG-val szemben lényeges előnyei vannak: általa a szívritmuszavarokat nemcsak kvalitatív módon, de mennyiségileg is meg tudjuk ítélni, minden részletre terjedően elemezni tudjuk az arrhythmiai történések kezdetét, végét és a közti szakaszokat, ez a plusz viszont a terápiás beavatkozások helyes megválasztását döntően befolyásolja.

Amennyiben a 24 órás EKG-megfigyelés sem vezet el a diagnózishoz, a monitorozás időtartamát 48 órára – 7 napra bővítjük, mindazonáltal ilyenkor inkább a külső-állandó vagy külső-szakaszos (külső és nem állandó) eseményrögzítő készülék (Cardio Call™, Fa. Reymolds; Cardio Pocket™, Fa. Philips) alkalmazásának van elsőbbsége, és azokat addig hagyjuk főn a betegben, amíg a klinikai tünetek föllépését nem jelzi.

[Ref.: Soha se feledkezzünk meg arról az igen fontos és gyakori lehetőségről, hogy „szívdobogásérzés” alatt regisztrált sinusrhythmus is diagnosztikus értékű – negatív, kizárásos értelemben.]

Ritkán jelentkező és rövid ideig tartó szívdobogásérzésnél a folyamatos külső eseményrögzítő részesítendő előnyben, ez a technika a szokásos, 24 órás EKG-monitorozás diagnosztikus hatásosságát lényegesen fokozza.

Ritkán föllépő, de hosszan tartó palpitióknál legegyszerűbb és legtöbbször a legcélravezetőbb eljárás a konvencionális standard EKG alkal-

mazása, amennyiben az nem hoz eredményt, a külső, nem folyamatos (szakaszos) eseményrögzítővel próbálkozunk, ezt a betegek a külső-állandó eseményrögzítőnél jobban tolerálják.

[Ref.: a megszakítás nélkül fölhelyezett elektróda ugyanis igen kellemetlen érzést okozhat.]

Praesyncope vagy syncopés roszullétekről beszámoló szívdobogásban szenvedőknél az alapdiagnosztikus módszer a 12 elvezetéses standard elektrokardiogram alkalmazása és a 24 órás EKG-monitorozás.

A megfigyelő módszerek további bővítését a klinikai tünetek súlyossági foka és maga az alapbetegség milyensége (cardialis vagy nem cardialis kiváltó ok) határozza meg: sikertelenség esetén külső folyamatos eseményrögzítőt vagy beépíthető event recordert alkalmazunk (utóbbira Németországban – főleg anyagi okok miatt – meglehetősen ritkán kerül sor).

[Ref.: Így van, ez igen helyteleníthető, ugyanis a hosszú időszakoként – akár több hetes intervallumokban – recidiváló arrhythmogen, tudatzavarral járó állapotok igen komoly, szinte megoldhatatlan diagnosztikus és így terápiás nehézségeket támaszthatnak: ilyenkor külsőleg alkalmazott eseményrögzítővel aligha tudunk jó minőségű EKG-felvételt készíteni. És éppen ez a probléma oldható meg beültethető eseményrögzítő (Reveal™, Fa. Medtronic, implantable event recorder) segítségével. Az eseményrögzítő beültetése után a beteg vagy arra betanított hozzátartozó a roham föllétekor vagy közvetlen utána a felvevőt egy irányítóval a billentyű lenyomásával működtésbe hozhatja; a készülék a roham előtti időre is beprogramozható, hogy a leadott aktiváló jelzés előtti időszak történései is felvehetőek, rögzíthetőek legyenek, ehhez retrograd EKG-regisztrálással üzemelő loop-memória felvevő szükséges.]

A telematikai technikáknak a kardiológiában történő ésszerű realizálásának jelentőségét, hasznosságát tárgyalva megállapítják:

1. Egyszerű és eléggé megbízható módszer a 12 elvezetéses EKG-felvétel készítése, tárolása és telefonos továbbítása betanított laikus beteg (Ref.: és hozzátartozója) közreműködésével: ilyen módon a pitvarremegés, a myocardialis infarctus, az ST-szakaszemelkedés és -süllyedés 86%-os biz-

tónsággal volt fölismerhető, az amplitúdónagyságokat az esetek mintegy 15%-ában alábécüslték.

2. Telekardiológiai célokra rendszeresített/használt mobiltelefon („Herz-Handy“, „heart-handy“) lehetővé teszi, hogy – miután a készüléket a beteg aktiválta – az I elvezetéses EKG kardiológiai szolgáltató központba bekerüljön, ahonnan szükség esetén a mentőszolgálatot riasztani tudják.

3. Igen egyszerű újítás volt a telekardiológia ambuláns gyakorlatában a 12 elvezetéses EKG-regisztráló monitor becsatlakoztatása egy kardiológiai intenzív részleg diagnosztikus szekciójához: így a mentőorvos – ha nem is rendelkezett alapos szívgyógyászati ismeretekkel – a klinikai szakorvos vagy szakorvoscsoporthoz távsegítségével az akut coronaria szindróma (ACS) megbízható diagnózisának föllállítására képes volt, ami a prae-hospitalis fibrinolysis realizálásában is segíthet.

Mint láthatjuk, a telematikus módszereknek a kardiológiában való egyszerű felhasználása a diagnosztikus lehetőségeket jelentős mértékben kibővítette. A telematikus technikának a gyakorlati kóriszmérés területére történő transzponálása – legyen az telefonon vagy PC-nek akár internethez való csatlakoztatása – nagyobb flexibilitást biztosít, a praktikus diagnosztikus hatásfokot megnöveli, elősegíti a betegnek orvosától való egészséges függetlenedését, csökkenti a direkt (olykor fölösleges) beteg-orvos kontaktusok számát, fokozza a páciens biztonságérzetét és ezáltal önmagában is javítani képes az életminőséget.

Fischer Tamás dr.

Terápiás kérdések

A rosuvastatin hatásossága és biztonságossága hyperkolesterinaemiás betegekben pravastatinnal és simvastatinnal összevetve; randomizált, kettős vak, 52 hetes vizsgálat. Brown, V. és mtsai (Emory Univ. School of Med., Woodruff Memorial Bldg, Bldg A, 1365 Clinton Rd NE, Atlanta, USA Ga 30322): Am. Heart J. 2002, 144, 1035.

Negyvenhárom orvosi centrumban 1999–2000 során 1893, 160–250 mg/dl közötti LDL-koleszterin-szintű személy kezdett bele egy hathetes, diétamegcsökkentő periódusba. A különböző kizárási kritériumok után 477 személy random került a 12 hetes kezelési csoport valamelyikébe, amelyek 5 mg rosuvastatint (5R), 10 mg rosu-

vastatint (10R), 20 mg pravastatint (P), vagy 20 mg simvastatint (S) kaptak. Ezt követően 40 hétig tartó titráló szakasz folyt, melyben az adagok duplázását rendelték el, ha az LDL nem érte el az ATP II útmutató szerint kívánt értéket. A betegek együttműködését az összesen 14 találkozás (és vérvétel) alkalmával megszámlált kapszulákkal ellenőrizték. A lipideket egyetlen laboratóriumban mérték.

Már az első két hét jelentős LDL-koleszterin-csökkenést hozott: 37,6% az 5R, 44,8% a 10R, 24,2% a P és 32,1% az S csoportban. A 12. hétre a fix dózis szakasz végére 39,47, 26,5 és 35% volt az LDL csökkenése az előbbi sorrend szerint. Csökkent a többi atherogen lipidfrakció is és nőtt a HDL-koleszterin-szint. Az 52. hétre az 5R csoport tagjainak 88%-a, a 10R csoport 87,5%-a, a P csoport 60%-a, az S csoport 72,5 százaléka érte el az ATP II útmutatóban javasolt LDL-koleszterinszintet. Ekkor az 5R csoportban ténylegesen 9,5 mg, a 10R csoportban 13,8 mg, a P csoportban 32,6 mg és az S csoportban 36,3 mg volt a napi dózis. Nyilvánvaló, hogy a magasabb (160 mg/dl) célértéket könnyebb elérni, e vizsgálatban azonban nem történt a rizikócsoportok szerinti differenciált kiértékelés. A két R csoportban minden személy elérte a célértékét a vizsgálat folyamán egyszer vagy kétszer, míg a P csoportban 17, az S csoportban 4 személy egyetlen méréskor sem érte el a célértékét. A kezdeti adagot az R csoportok tagjainak 65, illetve 79%-ában nem kellett emelni, ezzel szemben a P csoportban csak 31%, az S-ben csak 50 százalékuk LDL-koleszterin-szintje volt megfelelő a 12. hétre.

Egyetlen komolyabb mellékhatást jegyeztek fel az S csoportban: mellkasi fájdalom lépett fel egy asztheniás betegen, amely a kezelés változatlanul hagyása mellett megszűnt. A kreatin-kináz nem jelzett izomkárosodást, az alanin aminotranszferáz néhány betegen átmenetileg megemelkedett.

A rosuvastatin biztonságos, és az eddigi statinoknál hatékonyabban csökkenti az LDL-koleszterin-szintet.

A vizsgálat során jelent meg az újabb, az ATPIII ajánlás az elérendő lipidszintekről.

[Ref.: A cikk elérhető a www.medscape.com/viewarticle/446748_2 webhelyen.]

Apor Péter dr.

Új gyógyszerek az emlőrák kezelésében. Smith, I. E. (Breast Unit, Royal Marsden Hospital, London SW3 6jj, Anglia): Lancet 2002, 360, 790-792.

Az emlőrák kezelésére jelenleg kb. 30 készítmény áll rendelkezésünkre, melyeknek csaknem felét az elmúlt tíz évben hozták forgalomba. A szélesedő terápiás paletta a lehetséges nagyszámú kombinációs kezelés kapcsán vezet újabb megoldandó kérdésekhez: melyik szert melyikkel kombinálva használhatjuk ki leginkább a gyógyszerek teljes hatékonyságát és egymást erősítő hatásukat, a lehető legcsekélyebb mellékhatással.

Cytostaticumok. Négy új szer (paclitaxel, docetaxel, vinorelbin, capecitabin) közül csak a docetaxel hozott jobb terápiás eredményt előrehaladott emlőrákos betegeknek a standard antraciklin kezeléssel összehasonlítva. Ha korai emlőrákban az 5-fluorouracil (5-FU) docetaxellel helyettesítjük, a doxorubicin, ciklofoszfamid kombinációban, mintegy 5%-os növekedést érhetünk el a túlélésben, de megnő a neutropeniás sepsis veszélye is. Hasonló vizsgálatok folynak paclitaxellel is, bár az utóbbi előrehaladott emlőrákosoknál a standard terápiával összehasonlítva nem javította az eredményeket.

A capecitabin egy per os adható fluoropirimidin prodrug, melyet a timidin-foszforiláz aktivál 5-FU-vá. Hatékony és jól tolerálható készítmény, alkalmazásánál nem alakul ki alopecia, de még hiányoznak a klinikai vizsgálatok az emlőrákos betegekben kifejtett hatékonyságát illetően. Hasonló a helyzet a vinca-alkaloida vinorelbinnel. Mindkét gyógyszert második vagy harmadik vonal palliatív kezelésben alkalmazták eddig, a capecitabint jelenleg próbálják ki adjuváns kezelésekből.

Endokrin kezelés. Mintegy 30 évig a tamoxifen volt a standard endokrin kezelés. A harmadik generációs aromatázgátlók (anastrozol, letrozol, exemestan) bénítják az androgénekből történő ösztrogénszintézist. Sokkal hatékonyabbak és specifikusabbak, mint elődeik, és postmenopausás nőknél mérhetően alacsonyra csökkentik a keringő ösztrogénszintet. Praemenopausában hatásuk összetett, ezeknél a betegeknek alkalmazásuk kontraindikált. A letrozol és az anastrozol a legújabb közlések szerint legalább olyan, vagy még hatékonyabb, mint a tamoxifen. Idősebb betegek, nagy daganattömegű elváltozásánál 4 hónapig adott letrozol nagyobb regressziót eredményezett, mint a tamoxifen, s úgy tűnik, ez a hatás főleg a HER2 és EGFR-t túlexpresszáló tumorok esetében kifejezett. A legizgalmasabb kérdés az új szerek helye az adjuváns kezelésben: az ATAC (Anastrozole and Tamoxifen Alone or in Combination) tanulmány

kicsi, de statisztikailag szignifikáns relapsuscsökkenést jelez az anastrozole-csoportban (89, vs. 87% 3 év elteltével). Ugyanebben a csoportban kevesebb endometriumcarcinoma (0,5, vs. 0,1%), thromboembóliás szövődmény (2,1, vs. 3,5%), hőhullám, súlygyarapodás és vaginális vérzés volt megfigyelhető. A két gyógyszer kombinációjában adva nem volt eredményesebb a tamoxifenhez képest. Ugyanakkor a több musculoskeletális szövődmény, különösen a törések jelezték a csontvesztés nagyobb mértékét az anastrozolel kezeltek körében. A praemenopausában lévő nőbetegeknél az LHRH-analógok, mint a buserelin vagy a goserelin a tamoxifennel kombinálva javították a terápiás választ és a túlélést is, ennek alapján az adjuváns kezelésben próbálják ki ezeket. A fulvestran a tamoxifentől különböző hatásmechanizmusú antiösztrogén, melynek alkalmazását a tamoxifen hatástalansága esetén ajánlják.

Szignáltranszdukció-gátlók. A trastuzumab a HER2-receptor-ellenes antitest humanizált változata. Paclitaxellel vagy doxorubicin-ciklofoszfamid kombinációval adva növelte a tumorregressziót (50%, vs. 32%) és a túlélést (25,1, vs. 20,3 hónap). Általában jól tolerálják a betegek, de doxorubicinnel adva cardialis diszfunkciót okozhat, mely általában reverzibilis. Újabbban vinorelbinnel kombinálva észleltek jelentős javulást a terápiás válaszban. Elsődleges kezelésként is alkalmazzák már előrehaladott betegségben, de csak a HER2-receptort erősen túlexpresszáló daganatokra igazak a fenti megállapítások. A per os adható változatokat jelenleg próbálják ki klinikai vizsgálatokban.

Bisphosphonatok. A clodronate és a pamidronate csökkenti a csontmetasztasisok számát, a hypercalcaemiát, a fájdalmat és a törések számát, és a standard terápia részévé váltak előrehaladott betegségben. Az ibandronate és a zoledronate hasonlóan hatékony szerek, de nincs bizonyított terápiás előny alkalmazásukkor a már bevált előbbi két szerhez képest. Paradox módon csak a legkevésbé hatékony clodronate érhető el per os kezelésként, egy kis betegszámú német tanulmány szerint csökkentette a kialakuló csontmetasztasisok számát, növelte a túlélést, de nem befolyásolta a nem ossealis áttétek megjelenését. Ennek alapján felvetik, hogy a clodronate-ot az adjuváns kezelés részévé kellene tenni.

A fentiek alapján a célzott és specifikus terápia kialakítása egyre inkább elérhetővé válhat a jövőben az emlőrákos betegeknél.

Tolnay Edina dr.

Toxicológia

Nyugtatóval előidézett nyugtalanság. Tuohy, K. A., Nichols, P. N., Schiffman, E. (Brown Univ., Miriam Hosp., Dept. of Med., 164 Summit Ave., Providence, RI 02906, USA): Lancet, 2003; 361, 308.

Egy 56 éves és 40 éve idült alkoholista nő érdekes kórrajzát ismertetik a szerzők. Az asszony 14 órával utolsó alkoholfogyasztása után jelentkezett sürgősségi osztályukon remegéssel, nyugtalansággal, a has jobb felső részében panaszolt fájdalommal, hányingerrel és hányással. Úgy vélték, alkoholmegvonásos tünetei lehetnek, ezért intravénásan lorazepam nyugtatót kapott, mégpedig 10 óra alatt 432 mg-ot.

A nyugtató terápia ellenére a beteg állapota nem javult, sőt egyre nyugtalanabb lett, tachycardia lépett fel hypertóniával olyannyira, hogy morfium adására és endotrachealis intubációra szorult. A laboratóriumi értékei közül a bikarbonátszint 16 mmol/l-es, az anionrés 15,5 mmol/l, az ozmoláris rés 32 mOsm/l volt. Az ugyanekkor megvizsgált alkoholkoncentráció 24,6 mmol/l értékűnek bizonyult. A szérumot tovább vizsgálták metanolra, etilén-glikolra és isopropanolra. Ezek közül a laboratóriumi értékek közül az etilén-glikol koncentrációját 23,6 mmol/l-nek találták. Etilén-glikol-mérgezésre gondolva a beteget hemodialízist végző osztályra szállították, és ott a dialízis mellett alkoholinfúziót kapott. Az etilén-glikol koncentrációja nem csökkent annyira, mint ahogyan ezt a dialízistől vártak.

További vizsgálatok történtek, mégpedig gázkromatográfia s ennek segítségével kiderült, hogy az előzetesen magasnak mért etilén-glikol értéke téves volt, és a propilén-glikol értékét találták rendkívül magasnak. Ezzel a szerrel solvensként tartósítják az intravénás lorazepam készítményeket. A szerzők mellékelten bemutatják a lorazepam dobozát és magát az üveget is, amelyből intravénásán a szert adták. Egyiken sem látszott a propilén-glikol-tartalom feltüntetése.

A propilén-glikol csúcserőértéke 60,1 l mmol/l-nek bizonyult. Ekkor utána számolták, hogy a betegbe az intravénás lorazepam kezelés folytán mennyi propilén-glikol juthatott be. Egyébként a propilén-glikol ajánlott napi adagja 25 mg/kg/nap. A 75 kg-os beteg összesen 179,280 mg propilén-glikolt kapott, az intoxikáció tünetei már 18 mg/dl (24 mmol/l) értéknél megnyilvánulhatnak, mégpedig alkoholmegvonásos tünetekben. Miután a be-

tegnél gázkromatográfiával nemcsak az etilén-, hanem a propilén-glikol csúcserőit is meg lehetett határozni, kiderült, hogy a beteg panaszaiért a propilén-glikol-intoxikáció volt a felelős. 10 nap alatt a beteg intoxikációs tünetei teljesen megszűntek és a beteget rehabilitációs központba utalták.

Iványi János dr.

Trópusi medicina

Spanyolországi eredetű „Újvilág” leishmaniasis. Tomson, N., Symonds és mtsai (Department of Ear, Nose and Throat, and Department of Oncology, Leicester Royal Infirmary, Leicester LE, 1 5WW, Anglia): Postgrad. Med. J. 2002, 78, 757. (levellezési cím: Dr. Symonds)

Az idült, fájdalmas, duzzadt vörös orr oka általában: fertőzés, gyulladással megbetegedés vagy neoplasia. Ennek hátterében Angliában igen ritka a protozoon által okozott leishmaniasis, mely Közép- és Dél-Amerikában gyakoribb.

Betegük 69 éves angol férfi, aki 5 éven át a Dél-Spanyolországi Malagában élt. Panaszai: nasalis obstrukció mucopurulens váladékkal, fájdalommal, szaglászcsökkenéssel és időnként orrvérzéssel. Vizsgálatakor orra vörös és duzzadt, bal vestibulumában granuláris nyálkahártyával. Lába nincs. Más bőrelváltozást, nyirokcsomó-duzzanatot vagy hepatosplenomegáliát nem észlelnek. Kóros radiológiai vagy laboratóriumi eltérés sincs. A paranasalis sinusokban CT-vel csak nyálkahártyaduzzanat található. Az orrváladékból *Staphylococcus aureus* tenyészik ki, ami miatt orális flucloxacillin kezelésben részesítik. Anaesthesiában az orrsövényből biopsziával gyulladással sejtet, macrophagokat, valamint érett B- és T-lymphocytákat tudtak kimutatni. Sok macrophagban paraziták voltak, melyek Giemsa-festéssel Leishmanianak bizonyultak, közelebbről *L. infantum*-nak. Mind az agglutinációs, mind a csontvelő-aspiratum vizsgálatok negatív eredménnyel zárulnak. Ekkor a beteg megjegyezte, hogy malagai szomszédjának kuttyáját az állatorvos leishmaniasis miatt kezelte, megállapítva, hogy e városban ez a betegség a kuttyák közt meglehetősen gyakori. A beteg kezelését ezután liposomal amplicon B-vel egészítik ki 2 héten át, napi 3 mg/kg-os adagban, mely a laesio részleges remisszióját eredményezte. E kezelés abbahagyására azonban azonnal relapsus lépett fel, ezért még

2 hasonló terápiában részesítették, azonban, komolyabb eredmény nem mutatkozhatott, mert a beteg a jelentkezése után 2 hónappal meghalt veseelégtelenség és nosocomialis tüdőgyulladás miatt. (Immunhiányos állapotot – beleértve a HIV-fertőzést is – nem lehetett kimutatni.

A leishmaniasis – melynek okozói 30 specierre oszthatók – sokféle képen jelenhet meg, visceralis, cutan vagy mucocutan megbetegedésben. Az importált esetek gyakoribbak, mióta többen vesznek részt kalandos utazásokban. Maga a kórokozó protozoon intracellulárisan helyezkedik el, s gyakran kutya a reservoir-ja, vektora pedig a homoki légy (sandfly), melyben extracellulárisan fordul elő. A kórokozó leggyakoribb Dél-Amerikában, s gyógyítás hiányában nagy kiterjedésű nasalis, orális és laryngopharyngealis destructiót, sőt halált okoz. Eddig az összes Egyesült Királyságbeli eset forrása itteni utazással függött össze. Az ún. mediterrán mucocutan formák okozója általában a *L. infantum* (s ezek ritkán okoznak „Újvilág” formájú betegséget). Sok angol utazik Spanyolország déli részébe, s itt megkaphatják e betegséget, bár ennek kockázata nem nagy. Kezelés: napi 20 mg/kg antimonokszítmény 1 hónapon át + paromomycin + amphotericin B.

Leishmaniasisra gondolni kell, ha turistákon – akár 1 hónap múlva – fájdalmas bőrfekélyek alakulnak ki, vagy hepatosplenomegalia lép fel.

Major László dr.

Tüdőgyógyászat

A respirátorhoz kötött függőség, mint a tracheatumor elfedésének okozója. Zimmermann, C., Freitag, L., Schönhofer, B. (Krankenhaus Kloster Grafschaft, Robert Koch-str. 34/1. 72766 Rentlingen. Lungenklinik Herner, Németország): Dtsch. Med. Wochenschr., 2002, 127, 497-499.

Krónikus obstruktív tüdő- és bronchialis betegségben szenvedőkben gépi lélegeztetés válhat szükségessé, amiről sokszor nehéz leszoktatni a beteget. Ilyen például a stenotizáló tracheatumor esete, amikor nagyon értékes diagnosztikus módszer a fiberoszkópos hörgőtükörözés. A szerzők közleményükben két esetet ismertettek, amelyek demonstrálják a bronchoszkópia szükségességét.

Első eset: 46 éves dohányos COPD-ben szenvedő nőt, akinél multilo-

cularis gégecarcinoma miatt nyaki disseciót végeztek adjuváns kemoterápiával összekötve. Progrediáló dyspnöe és infekcióval társult exacerbatio okán 22 hónappal később vették fel intenzív osztályra. A beteg globális légzési elégtelenségben szenvedett (pH: 7,17, pO₂: 80 Hgmm, pCO₂: 91 Hgmm), és végül intubáció és mesterséges lélegeztetés vált szükségessé. Klinikailag ismételt kétoldali spasticus hallgatózási leletet észleltek. A mélyen szedált beteg ébresztésére és spontán lélegeztetésére történő törekvések sikertelenek maradtak. Bronchoszkópiát a légzési és keringési instabilitás nem tett lehetővé. Három lélegeztetett nap után narcosis és gyógszeres relaxatio után áthelyezték a gépi lélegeztetésről leszoktató központba. Az áthelyezési kísérme terápiarezisztens status asthmaticus volt. Átvétele után közvetlenül elvégzett bronchoszkópia a trachea középső harmadában körkörösén burjánzó tumort fedett fel, amely a lument csaknem teljesen elzárta. A család jelezte, hogy a beteg a tumor kiújulása esetén minden terápiától elzárkózik. Palliatív kezelés mellett a gépről levételt követően légzési elégtelenség következtében meghalt. Kórboncoláskor a szövettan laphámsejtes carcinomát mutatott.

Második eset: 61 éves dohányos COPD-ben szenvedő nőt. Társuló megbetegedései: coronariabetegség myocardialis infarctussal, arteriális hypertonia, aethylismus következtében fennálló cirrhosis hepatitis oesophagusvarixokkal. Intenzív osztályra globális légzési elégtelenség miatt vették fel. (pO₂: 38 Hgmm, pCO₂: 54 Hgmm), ahol intubálták és lélegeztették. A felvételi kísérme COPD exacerbatio akut obstructióval. Kontrollált lélegeztetés alatt feltűnő volt a terápiarefrakter hypercapnia. Szimmetrikusan gyenge légzési hangok voltak hallhatók. Az intubáció utáni napon már elvégezték a tracheotomiát. Magasnyomású lélegeztetés ellenére sem sikerült kielégítő légzési minőséget elérni. Bronchoszkópos vizsgálatról a spasticus hallgatózási leletre alapozva akkor lemondtak. A leszoktatási centrumba való áthelyezés után 5 nap múlva történt meg az endoszkópos vizsgálat, ahová terápiarezisztens status asthmaticus kísérmevel helyezték.

Az elvégzett bronchoszkópia kelek, nyeles, sima tumort talált a trachea alsó harmadában, ami a lument csaknem teljesen elzárta. A tumor speciális bronchológiai centrumban lézertechnikával teljesen eltávolították. Szövettani vizsgálata kissejtes hörgőcarcinoma jeleit mutatta. Az eltávolítás után a spontán légzés azonnal helyreállt, és a légzésfunkció fel-

tűnő eltérést nem mutatott. Carboplatin-etoposid kemoterápia és mediastinumra adott besugárzás után a beteg recidívamentes.

A közlemény következtetéseket von le:

- bronchoszkópia javasolt nem rendeződő, perzisztáló légzési zavarok és respirátorról való sikertelen leszoktatás esetén,

- életveszélyes légzési elégtelenség nem abszolút kontraindikációja a bronchoszkópiának,

- dilatációs tracheotomia esetén arany standard az endoszkópos kontroll,

- az intenzív osztály orvosainak nélkülözhetetlen képzési része kell legyen a bronchoszkópia elsajátítása.

Prugberger Emil dr.

Tüdőtuberkulózis

A krónikus tbc-s betegek standardizált másodrendű antituberkulotikus kezelésének alkalmazhatósága és költséghatékonyasága: nemzeti kohorszvizsgálat Peruban. Suárez, P. G. és mtsai (különlenyomat: Espinal, M. WHO, Stop TB Department, 1211 Geneva, Svájc): Lancet, 2002, 359, 1980-1989.

A több antituberkulotikumra (legáltalában rifampicin és INH) rezisztens (MDR) gümőkór a tbc-kontroll-program sikerét veszélyezteti, mivel e betegek az elsőrendű szerekkel végzett rövid intenzív kezelésre gyakran nem gyógyulnak meg. Ezekben az esetekben második vonalbeli antituberkulotikus terápiára van szükség a beteg meggyógyítása, illetve a rezisztens fertőzés terjedésének megakadályozása céljából. A második vonalbeli antituberkulotikus kezelésnek tehát igen nagy a jelentősége, de ennek ellenére nincs általánosan elfogadott és alkalmazható terápiás ajánlás a gazdaságilag fejletlen és közepesen fejlett országokban. A szerzők e kezelés alkalmazhatóságát, hatását és költséghatékonyaságát vizsgálták.

Peruban 1997 előtt a tbc ellenőrzött, rövid, intenzív kezelése (DOT) volt az általános. Azok a betegek, akik a DOT alkalmazása során nem gyógyultak meg (Koch pozitívak maradtak), illetve megszakították a kezelést, vagy a gyógyulás után visszaestek, a második kezelés folyamán 3 hónapig öt, majd 5 hónapig három antituberkulotikumot kaptak, az első szakaszban naponta, a másodikban hetente kétszer, ellenőrzött.

A krónikus tbc kezelésére szervezett terápiás program 1997–1999 közötti eredményeit (eredmények, költségek, a betegek együttműködése) értékelték. A krónikus tbc kezelési sémája 3 hónap kanamycin (1 g/nap parenteralisan) + 18 hónapig ciprofloxacin (1 g p.o.), ethionamid (750 mg p.o.), pyrazinamid (1500 mg p.o.) és ethambuthol (1200 mg p.o.) ambulánsan, ellenőrzötten. Összesen 466 beteg került a vizsgálatba, közülük 344-nél történt gyógyszerérzékenység-vizsgálat és 87%-uknál MDR tbc volt bizonyítható. Az alkalmazott kezelés hatására a betegek 48%-a gyógyult, 12% meghalt, 28% nem reagált a kezelésre és 11% saját hibájából nem fejezte be a kezelést. A 413 együttműködő beteg 57%-a gyógyult. Az MDR tbc-s betegek csoportjában az ötnél több gyógyszerre rezisztensek között szignifikánsan gyakoribb volt a sikertelen kezelése aránya, mint a többiekénél.

A program költsége 600 000 USA \$ (a nemzeti tbc-program költségvetésének 8%-a), a kezelést befejező betegek terápiás költsége 2381 USA \$ volt (ebben legnagyobb tétel a gyógyszerköltség – 824 USA \$/fő – volt, de szerepel benne az ételcsomag, a DOT vizit költség, az MDR tbc laboratórium fenntartása stb.).

A standardizált terápiás programban szereplő betegek esetében a hasonló beteganyag kezelési költségeihez képest 8–10%-os megtakarítás érhető el. A költségek tovább csökkenthetők, ha a kanamycin helyett capreomycint adunk, illetve a ciprofloxacin helyett ofloxacint.

Megállapítják, hogy az elsőrendű antituberkulotikumokra nem reagálókat standardizált második vonalbeli antituberkulotikus kombinációval kell kezelni. Azokat a betegeket, akik ez utóbbi szerekre sem gyógyulnak, egyénre szabott antituberkulotikum kombinációban kell részesíteni. Az

MDR elsőrendű gyógyszerekre nem reagáló, vagy visszaeső betegeknél nem helyes ismét az elsővonalbeli antituberkulotikumokat adni, hanem azonnal másodrendű szerekből álló kombinációt kell alkalmazni. Úgy vélik, hogy ez a kezelés sikerrel alkalmazható azokban a közepesen fejlett országokban, amelyekben az elsőrendű szerek alkalmazásakor megfelelő gyógyulási arány érhető el, és a compliance általában jó. Azokon a helyeken, ahol az először kezelték esetében a gyógyeredmények rosszak, nem szabad ezzel a költséges kezelési móddal próbálkozni, mert a terápiás kudarc igen valószínű.

A krónikus betegek kezelésére alkalmas antituberkulotikum-kombinációk összeállítása nehéz dolog, és az ezt segítő rezisztenciavizsgálatok elvégzésére a laboratóriumok nemzetközi együttműködése szükséges.

Károlyi Alice dr.

LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ

Orvosi szaknyelvünk – mindannyiunk közös ügye

Többhelyt és többször elmondták és leírták már, hogy az orvosi szaknyelv anyanyelvünk szerves része, védelemre és gondozásra szorul. Sokan, és egyre többen használják, szaporodnak a szakmai kiadványok, bőséges alkalom kínálkozna az orvosi nyelv csiszolására, javíttatására, az élő beszéd, de talán még inkább az írások makacsul ismétlődő formai hibáinak a felszámolására. Magam és még néhány megszálolt „nyelvőr” rendszeresen ostromoljuk a valós vagy vélt hibákat, látványos eredmény nélkül. Talán egy-egy feltűnően bántó, hibás szóhasználat előfordulása ritkább lett, „átütő siker” azonban nem észlelhető. Nyolcadik éve (1996-tól) jelentkezik a Magyar Belorvosi Archivum „Nyelvőr: hogyan mondjuk, hogyan írjuk?” rovatában évenként egy írás (ezeket hozza a Transzfúzió c. folyóirat is) az orvosi nyelv jobbításának őszinte szándékával, ajánlásokkal és javaslatokkal, ellenvélemények nyilvánításának, vitának a provokálásával, de mindez, az utóbbi szándékot is beleértve, nagy-

részt eredménytelen maradt. Csak két, ugyan nem lényegtelen, kérdésben szállt ringbe a két tekintélyes Grétsy, apa és fia, a kitűnő nyelvész és az orvos nyelvész, igaz, hogy csak ismételt, s már-már erőszakos biztatásra. De hallgattak az illetékesek, az orvosi nyelv alkalmazói, a lapok szerkesztői, s az olvasók is. Talán bántónak is tűnhetett sok „illetékesnek” – ezért most elnézést is kérek -, hogy figyelmetlenséggel, sőt igénytelenséggel és közönnyel vádoltam meg őket. Mert aligha érhetjük be azzal, mint elégséges követelménnyel – írtam – hogy a dolgozatok írásmódja egységes legyen, ha az egységesen hibás. Hiszem, hogy ma már számos nyelvi ajánlásban (helyes gyakorlatban) akár teljes egyetértés lehet, s hogy az orvosi szaknyelv – legalább formailag – akár ugrásszerűen (meg) javulhat. Hisszük, hogy a jó példa is lehet ragadós. No és, van már olyan lapunk (Magyar Orvosi Nyelv), mely alapvetően a jó ügyet hivatott szolgálni.

Ha akad olvasó, aki a sok, olykor makacsul ismételt kifogás, elmarasztalás, zsörtölődés, ajánlás részletei vagy éppen egésze felől is érdeklődik,

forduljon az MBA kérdéses számaihoz vagy éppen e levél írójához. Mivel a Hetilap (és ezzel a Medicina Kiadó) olvasóinak és illetékeseinek a figyelmét szeretném ezúttal felhívni a mai szaknyelv visszásságaira, igyekszem a korábbiaknál szándékom szerint jobban rendszerezve összegezni az alábbiakban mindazt, amit a sok év alatt a „ius murmurandi” elve alapján közreadtam. Ezek persze nem egy nyelvész megjegyzései, hanem a hazai orvosi szaknyelv visszásságaira különösen érzékeny olvasóé. Folyamatosan élveztem Havas László professzor úrnak, a klasszika-filológia tanárának kitüntető lektori figyelmét, s így van ez most is.

Kezdem a legegyszerűbbel, az *idegen szavak* használatával. Ezek ma is feleslegesen burjánzanak a szakszövegben. Nem is emiatt emeltem szót, az ízlésekről kár vitatkozni. Sokkal inkább az idegen szavak helytelen írásmódja hibáztatható, vagy azért, mert mára nagyon sok közülük magyarosodott, s ezzel írásuk egyszerűsödött, vagy mert hibásan felelős (hibrid) szavakat gyártunk. Az előbbi csoportba szótárnyi mennyiségű szó

tartozhat, s számuk csak nő. A szakmák, a tudományágak neve fonetikusán írható, s így sok hibát elkerülhetünk: morfológia, patológia, ortopédia, hematológia, nefrológia, de éppúgy a gyakori orvosi szavak, mint diagnózis, prognózis, akut, krónikus, fázis, típus, ciklus, szisztéma, szindróma, etiológia, kazuisztika és sok más szavunk egyszerű, világos, hibátlan magyarosan írva. S elkerülhetjük a hibrid írásmódot; mert írhat valaki ma is terapiát, nephrologiát, syndromát, de a szavak így már a hibás írás kockázatát rejtik, s születnek a terapia, nephrologia, syndroma szavak. Ezekkel együtt ugyancsak a haematologia, pathologia, cardiologia és sok más, ma is gyakran leírt hibrid szó. Igen gyakori a hiba a többnyire latinosan írt szavak használatakor: hiperlipidaemia, transformáció, scleroterápia, dysfunkció, laesio stb. Itt említhető még: a localis, focalis, orális, optimalis jelzőket – praktikus okból is – írjuk magyarosan: lokális, fokális, orális, optimális.

Az idegen szavak használatával kapcsolatosak a *szóképzési, átültetési (fordítási) hibák*. Májig hallunk és olvasunk szupresszált állapotról, expresszált sejtekről. A primo/premo latin tőből származó szócsalád tagjait egyformán képezzük (deprimált, komprimált, imprimált, s természetesen szuprimált és exprimált). Hasonló szóképzési hiba rejlik néhány magyarosított latin szóban: infektált, transzfektált, injektált, relaptált, depletált és a neglektált szavainkban (itt is van szerencsés kivétel: nem terjedt el a prolaptált vagy prolapszált méh, a kollaptált vagy kollapszált beteg kifejezés használata). Az előbbieken helyesen (elnézést a tanult olvasótól): inficiált, transzficiált, injiciált, relabált, depleált, negligált. (Joggal gondolhatják most, hogy a szelektált is helyesen szeligált lenne, de a „közhasználatba átment” szavak esetében talán a nyelvész is elnézőbb.) A hibás fordításra két jellemző példa hozható: a probe szót, érthetően főleg a molekuláris genetikával foglalkozók, nemritkán próbára fordítják szonda helyett, holott úrszondáról, DNS-szondáról helyes szólni, akkor is, ha a próba szónak is van értelme. A másik a mass szó magyarosítása masszává (vörösvérsejtmassa, tumor-massa) a vörösvérsejt-koncentrátum (red cell mass) és a tumor-tömeg (tumor mass) használata helyett. (Csak a teljesség kedvéért, s kissé restelkedve említem, hogy előfordul még – nem is nagyon ritkán – az olyan egyértelműen rossz írásmód, mint az eosinophylia, zooster, cytopaenia, hystologia, lythiasis. Ezek már menthetetlenül minősítenek.)

Aránylag gyakori – szóban és írásban – az *igekötők* helytelen és/vagy felesleges használata. Egyértelműen hibásak: kiszelektál, eldifferenciál, beindikál, ledegradál, beinvesztál, megtranszplantál. Nem ennyire rosszak, de fület-szemet sértenek, nyelvrontók: lebénul, lelázatlanodik, megszekvenál, s nem csak orvosi vonatkozásban, a letisztult, leterhelt, lepusztult, felvállalt szavak. Igényesebbek ezeket nem használják.

Különösen fontosnak tartom az *idegen szavakhoz csatlakozó magyar vagy magyarosodott végződés*-toldalékok (képzők, ragok, jelek) helyes írásmódját. Nyelvész és nem nyelvész egyetért abban a szabályban, hogy az eredetileg idegen (főleg latin és német), de magyarosodott (honossá vált) képzőket a mai (magyaros) formában csatoljuk az idegen szavakhoz. Idézet Grétsy és Kemény „Nyelvművelő Kéziszótár”-ából (Auktor, Budapest, 1996): a leggyakoribb melléknévképzőnk a latin eredetű -ikus és az -ális, az igeképzők közül az -izál, és a (német eredetű) -íroz. Ugyanitt: „a magyarrá vált képzőt a meghonosodott idegen, más idegen, sőt a magyar szavakhoz is hozzákapcsolják”. Magam már korábban is úgy gondoltam, hogy így helyes, így diktálja a nyelvi érzék vagy ízlés. Ezért ostoroztam visszatérő módon az aplasticus, toxicus, haemolyticus, hepaticus, chronicus (!), septicus, thromboticus szavak használatát; élő szóban, a szöveg olvasásakor, felolvasásakor mindenki úgy érzi, hogy a képző, a szöveg magyar. Furcsa lenne például hepaticust vagy hepaticust olvasni és mondani hepaticus helyett.

Igenám, de van egy (Grétsy tanár úr által is képviselt) „dogma”, mely így szól: az -icus képző -ikus-sá magyarosodott ugyan, de egy latinosan írt orvosi szakszóhoz csakis -icus formában kapcsolódhat, mert különben hibrid szó jönne létre. Ez így igaz, mármint a hibrid szó. De miért helyes akkor a conizál, sclerotizál, stenotizál szavak használata (ezek is hibrid szavak, az orvos nyelvész Grétsy elfogadott példái)? Csak az orvosi szavak a megkülönböztetett szavak? A toxikus, mechanikus, elastikus elfogadható? Miért a sok riasztó chronicus? Itt rendet kell tenni! G. Zsombor szerint a magyar nyelvben nincs és soha nem volt -ikus képző, s az -ikus végű szavak nem magyar toldalékolás eredményei, hanem a már régen -icus-odott szavak magyar átírásai (?). Tehát példaszavaim már régen -icus-odott szavak, s az -icus (-ikus) nem toldalékelem?! Ha nem várható helyes és egységes álláspont, vágjuk el a gordiuszi csomót a harmadik megoldással, elkerülve és

lezáratlanul hagyva a vitát: írjuk inkább magyarosan a legidegenebbnek hangzó szavakat is, mint ugyanazokat magyar jelzőként latin -icus végződéssel. Legyen inkább eritropoetikussal az a bizonyos hormon, s thrombotikus a kezelés (erythropoeticus és thrombolyticus helyett), septicus, toxicus, hepaticus és krónikus a baj, semmint septicus, toxicus, hepaticus vagy épen chronicus. Talán zavaróan sokat foglalkoztunk ezzel a kérdéssel, de ez az, melyben máig figyelemreméltó ellenvélemény van, s melyben nagyon jó lenne mielőbb egyezsége jutni.

Sokkal egyszerűbb: a toldalékszót képzőt megelőző *magánhangzó megnyúlásának* a kérdése. Megengedi a szabály, de nem mindig élünk vele (laesióval, biopsiával, anaemiás, inductió a helyes).

Nem nagy, de gond, melyről szintén volt (ellen) véleménye nyelvészeinknek: az *idegen és a magyar szavak egybeírásának a kérdése*. A több szempontból felújításra szoruló „zöld könyv” (Orvosi Helyesírási Szótár, Akadémiai Kiadó, 1992) így érvel az egybeírás mellett: ha a vitaminhiány, az atomsúly és a molekulamodell egy szó, miért választanánk el a pancreasmirigy vagy a thymusműködés szavakat? Újabb nívós példa a bypassműtét. Mert „megítélés kérdése, hogy egy idegen írásmódú szó meddig és mennyire tekinthető idegennek”. Persze, ha már magyarnak tekintjük, akkor úgy is írjuk, a két magyar szó egybeírható. De a lymphocytá, az endothel, a thyroidea, sőt a bypass is idegen szavak ma és várhatóan a közeljövőben is azok maradnak. Ha ezeket a magyar szám, sejt, működés, ciszta, műtét szavakkal egybeírjuk, méltán megérdemeljük a tudatos hibridírás vádját. Én – mindeddig – a thrombocytá-szám, bypass-műtét változatot ajánlottam és használtam. Nem nagy horderejű kérdés, ebben ki-ki akár a nyelvhasználat sokszor emlegetett szabadsága jegyében maga dönthet. Persze, jobb lenne ebben is a közös megegyezés.

Stiláris követelményeknek is eleget kell tennie az orvosi szaknyelvnek, de ezekkel már a szerzők-szerkesztők, s a nyelv hivatásos művelői foglalkozzanak inkább. Csak két bántóan elterjedt jelenségre utal itt az önkéntes és laikus nyelvőr. Egyik a „történik, történő” szóhasználat burjánzása. Figyeljék meg: nálunk minden, de legalább nagyon sok minden „történik”. (A rossz példákkal a médiások járnak az élen: találkozások, események, balesetek történtek, sohasem voltak.) A vizsgálat, az értékelés, a műtét megtörtént – halljuk, olvassuk gyakran. A másik: a sejt szám,

a dózis (adag), a tömeg, a molekulasúly, a malignitás, a kockázat nálunk (gyakran a szolgai fordítás miatt) alacsony vagy magas, holott helyesen mindez lehet kicsi és nagy.

Talán túlzottan lemondó és csálódott volt korábbi írásaim hangneme, feleslegesnek, haszontalannak, már-már méltatlannak véltem orvosi szaknyelvünk visszasságainak folytonos hánytorgatását. Néhány kedvező megnyilvánulás, baráti biztatás, s főként legutóbb a Hetilap szerkesztőinek pártoló megnyilatkozása bátorított ennek a levélnek a megírására. A hazai orvosi sajtótermékek írásmódja

máig következetlen, szabályzatlan vagy vitathatóan szabályozott. A korábbi megegyezésen (megalkuváson) alapuló „egységes és következetes” írásmód sem érvényesül mindig, de ez nem is volna elég, és nem is kívánatos. Kis túlzással: ahány lap, annyi szokás. A „zöld könyv” nem etalon. A szerzők kéziratát, de a „visszajavított” kefelevonatot is, jóhiszeműen bár, de önkényesen és gyakran módosítja a szerkesztőség nyelvi korrektora. Eddig nem volt észlelhető jele annak a törekvésnek, hogy a kiadók, szerkesztők, szakírók, a témára érzékeny olvasók operatív testülete akárcsak

irányelveket is egyeztessen. A hivatásos nyelvészeknek ebben a munkában konziliáriusi szerepe lehet. Ha az írások jó vagy javuló tartalmához társulna az egyáltalán nem lényegtelen formai megújulás, várhatóan következne az élő beszéd, az előadások és a poszterek dokumentációjának, ábráinak-táblázatainak a minőségi változása. Van tennivaló bőven, de járható az út. Az érdekeltek széles körének jó szándéka, igénye, aktív közreműködése lehet a siker záloga. Óvjuk az orvosi szaknyelvet, anyanyelvünk szerves részét.

Rák Kálmán dr.

HÍREK

A Magyar Köztársaság Elnöke 2003. augusztus 20-án Prof. Dr. Fehér Jánosnak, az Orvosi Hetilap főszerkesztőjének a Magyar Köztársasági Érdemrend Középkeresztje kitüntetését adományozta. Az Orvosi Hetilap Szerkesztőbizottságának tagjai közül Prof. Dr. Eckhardt Sándor a Magyar Köztársasági Érdemrend Középkeresztje, Prof. Dr. Palkovits Miklós a Magyar Köztársasági Érdemrend Tisztikeresztje kitüntetésben részesült.

A **Fővárosi Önkormányzat Bajcsy-Zsilinszky Kórház** (1106 Budapest, Maglódi út 89-91.) „Klinikai immunológia és allergológia” témában szakmai, kreditpontos tanfolyamot tart háziorvosok részére.

A továbbképzés ideje:
2003. október 4. (szombat) 10 óra
Helyszín: Fővárosi Önkormányzat Bajcsy-Zsilinszky Kórház ebédlője

Elnök: Prof. Dr. Nékám Kristóf

Program:

Az allergiás betegségek általános pathomechanizmusa. Fül-orr-gégészeti allergiás kórképek tünet-

tana, diagnosztikája, differenciáldiagnosztikája és kezelése

(Dr. Szabadka Hajnalka)

Az alsó légutak allergiás kórképeinek tünettana, diagnosztikája, differenciáldiagnosztikája és kezelése

(Dr. Baráth Zoltán)

A bőrgyógyászati allergiás kórképek tünettana, diagnosztikája, differenciáldiagnosztikája és kezelése

(Dr. Bakos Noémi)

A táplálékallergiás kórképek tünettana, diagnosztikája, differenciáldiagnosztikája és kezelése

(Dr. Hídvégi Edit)

Az allergiás betegségek *in vitro* diagnosztikája

(Dr. Nagy Erzsébet)

Az allergiás betegségek prevenciója, a terápia általános elvei. Anafilaxia

(Prof. Dr. Nékám Kristóf)

A továbbképzés díjmentes.

Jelentkezés: Dr. Szabadka Hajnalka
Telefon: 263-2015

Meghívó

jubileumi tudományos ülésre

A **Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórház** (1145 Budapest Uzsoki u. 29.) Tüdőbelső-tálya és Tüdőgondozója „Fejezetek a Tüdőbelső-tálya és a Tüdőgondozó munkásságából az elmúlt 10 év tükrében” címmel jubileumi tudományos ülést tart.

Az ülés időpontja:

2003. október 8. (szerda) 14 óra

Helyszín: Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórház, Új (C) épület földszinti előadóterem

Az ülés elnöke: Dr. Golub Iván

Program:

Bevezető: Dr. Dévai Ágnes

Hol tart ma a tüdőgyógyászat?

Tüdőbetegek ellátása a felkutatástól a gondozásig

Dr. Mitrovics Katalin

Dr. S. Tóth Mária

Változások a tüdőrák kemoterápiás kezelésében

Dr. Vennes Zsuzsanna

After loading helye a tüdőrák komplex kezelésében

Dr. Potecz Györgyi, Dr. Dévai Ágnes,

Dr. Mitrovics Katalin

Új diagnosztikus lehetőség osztályunkon: testpletyzmografia

Dr. Popa Nikolett, Dr. Tárnok Ildikó

Az asztma népbetegség? Betekintés a Támasztma Zuglói Egyesület munkájába

Dr. Popovics Zsuzsanna

Összefoglaló a tüdősequestrációról – egy esetünk kapcsán

Dr. Weiler Andrea

Érdekes differenciáldiagnosztikai problémák – megtörtént esetek

Dr. Barsai Andrea

Nem mind tumor...

Dr. Tárnok Ildikó

Budapest a József körúton felnőtt háziorvosi praxisjog váratlan elhalálózás miatt eladó.

Telefon: 466-9234

(06-20) 951-8090

(06-30) 600-9743

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

A BIOGAL Gyógyszergyár Rt. (a TEVA Pharmaceutical Ltd. csoport tagja) Kutatási Igazgatósága Gyógyszerbiztonsági Osztályára gyógyszerbiztonsági munkatársat keres.

Fő feladatok:

– a cég által forgalmazott készítmények mellékhatásainak vizsgálata, elemzése,

– gyógyszerbiztonsági jelentések készítése

Elvárások:

– általános orvostudományi egyetemi végzettség,

– 5 éves gyakorló orvosi tevékenység,

– legalább középfokú szakmai angol nyelvtudás,

– felhasználói szintű számítógépes ismeret (Word, Excel, Adatbázisok, Lotus Notes, PowerPoint, Internet),

– precíz, önálló munkavégzés és megbízhatóság,

– jó kommunikációs- és szervezőkészség

Előnyt jelent:

– belgyógyász vagy háziorvosi gyakorlat,

– gyógyszeripari gyakorlat,

– gyógyszerbiztonsági adatok (mellékhatás) elemzésében és a termékengedélyeztetésben való jártasság,

– gyógyszerbiztonsági területen eltöltött idő,

– gyógyszerhatástani ismeretek

A pályázatokat magyar és angol nyelvű szakmai önéletrajzzal és a bizonyítványmásolatokkal együtt 2003. október 10-ig kérjük eljuttatni a következő címre:

Biogal Gyógyszergyár Rt.

Humán Erőforrás Osztály

Kálmánczhey Nóra

4042 Debrecen, Pallagi út 13.

e-mail:

nora.kalmanczhey@biogal.hu

A „Fodor József” Közegészségügyi Központ Országos Élelmezés- és Táplálkozástudo-

mányi Intézet (1097 Budapest, Gyáli út 3/a.) igazgatója pályázatot hirdet orvosi állás betöltésére a *Dietetikai Főosztályra*.

Az állásra a táplálkozástudomány, illetve a gyógyélelmezés iránt érdeklődő orvos pályázatát várjuk.

Pályázati feltételek: általános orvosi diploma, középfokú angol nyelvvizsga, tárgyalási szintű angol nyelvtudás, számítógépes felhasználói ismeretek, előadói, oktatói készség.

Előnyt jelent: belgyógyász (vagy egyéb) szakvizsga, vezetői készség, jártasság matematikai statisztikai módszerek alkalmazásában.

A pályázathoz benyújtandó:

– részletes szakmai önéletrajz,

– a diploma, a szakirányú végzettséget, a nyelvvizsgát, az egyéb képesítéseket, valamint a MOK tagságot igazoló okiratok másolata.

Bérezés a Kjt. figyelembevételével, megegyezés szerint.

A pályázat benyújtásának határideje a megjelenéstől számított 30 nap.

A pályázat benyújtása: *Dr. Rodler Imre* igazgató főorvos részére.

Székesfehérvári Dialízisközpont keres fiatal orvosokat, rezi-denseket *dializáló orvos* munkakörbe. Részmunkaidős alkalmazás is lehetséges. Betanulási lehetőséget biztosítunk, bérezés megegyezés szerint.

Érdeklődni a (06-22) 501-148-as telefonszámon lehet.

A BIOGAL Gyógyszergyár Rt. (a TEVA Pharmaceutical Ltd. csoport tagja) Kutatási Igazgatósága Orvostudományi Osztályára gyógyszervizsgálati monitor munkatársat keres.

Fő feladatok:

– a cég klinikai vizsgálatában lévő, fejlesztés alatt álló készítmények monitorozási feladatainak

ellátása a GCP előírásai szerint – klinikai gyógyszervizsgálatok előkészítése, a monitorozás során szakmai dokumentációs munka
Elvárások:

– általános orvostudományi egyetemi végzettség,

– középfokú szakmai angol nyelvtudás,

– felhasználói szintű számítógépes ismeret (Word, Excel, Lotus Notes, Internet),

– precíz, önálló munkavégzés és megbízhatóság,

– korrekt kommunikációs adottság és szervezőkészség

Előnyt jelent:

– klinikai farmakológiai szakképesítés,

– klinikai gyógyszervizsgálat terén szerzett gyakorlat,

– gyógyszerhatástani ismeretek

A pályázatokat magyar és angol nyelvű szakmai önéletrajzzal és a bizonyítványmásolatokkal együtt 2003. október 15-ig kérjük eljuttatni a következő címre:

Biogal Gyógyszergyár Rt.

Humán Erőforrás Osztály

Kálmánczhey Nóra

4042 Debrecen, Pallagi út 13.

e-mail:

nora.kalmanczhey@biogal.hu

A Fővárosi Madarász utcai Gyermekkorház – Rendelőintézet (1131 Budapest, Madarász u. 22–24.) *radiológus szakorvost* keres. Jelentkezni *Dr. Újváry Mariannál*, a Röntgen Osztály főorvosánál lehet a 450-3748 telefonszámon.

XVI. kerületi Szakrendelő röntgen szakorvost keres hasi ultrahangos jártassággal. Lehet nyugdíjas is.

Érdeklődni lehet: a 407-0001 telefonszámon *Dr. Várkonyi Ákos* intézményvezető főorvosnál a Jókai u. 3. alatt található szakrendelőben.



A TÖKÉLETES KOMBINÁCIÓ HIPERTÓNIA B A N



Accuzide filmtabletta
Accuzide 20 filmtabletta
Rövidített alkalmazási előírat

Hatóanyag: 10 mg quinaprilum és 12,5 mg hydrochlorothiazidum, illetve 20 mg quinaprilum és 12,5 mg hydrochlorothiazidum tablettánként. **Javallatok:** Esszenciális hypertonia. **Ellenjavallatok:** Quinapril hydrochloriddal, thiazidokkal vagy sulfonamidokkal szembeni túlérzékenység; angioneurotikus oedemára való hajlam; súlyosan beszűkült vesefunkció; dialízis; kétoldali veseartéria szűkület; vese-transzplantáción átesett beteg; jelentős aorta- vagy mitrális billentyűszűkület vagy hypertrophiás cardiomyopathia; dekompenzált szívelégtelenség; primer hyperaldosteronismus; súlyos májkárosodás (prekómás, májkómás), illetve elsődleges májbetegség; klinikailag jelentős folyadék- és elektrolitháztartás-zavar; gyermekkor; terhesség, szoptatás. **Adagolás:** Napi 1 Accuzide filmtabletta reggel, 2-3 hét elteltével a dózis emelhető. Maximális napi adag 2 tablettát Accuzide vagy 1 tablettát Accuzide 20. **Mellékhatások:** Esetenként jelentősebb vérnyomásesés. Az alábbi mellékhatások egyedi eseteit figyelték meg az ACE-gátlóval való kezelés kapcsán: tachycardia, palpitáció, mellkasi fájdalom, angina pectoris, myocardialis infarktus, TIA, agyi inzultus, vesefunkció romlása, köhögés, angioneurotikus oedema, emésztési zavarok, allergiás bőrreakciók, fejfájás, fáradékonyság, valamint haemoglobin, haematokrit, leukocytá- vagy thrombocytá-szám csökkenés.

Megjegyzés: csak vényre adható ki.
Kérjük olvassa el a részletes alkalmazási előíratot is!
ALK. El. OGYI eng. száma: 15991/41/2001
ACZ-02-04-19

FIX KOMBINÁCIÓ:

(QUINAPRIL) + (HYDROCHLOROTHIAZID)

Különösen hatékony:

- Időskori hipertóniában
- Diabetesszel szövődött hipertóniában
- Szívelégtelenséggel kísért hipertóniában

Accuzide[®]
quinapril-HCTZ



Pfizer Kft. H-1123 Budapest, Alkotás u. 53. MOM Park Centrum „F” Épület Tel.: (1) 488.3700 www.pfizer.hu

Társ a gyógyításban

SIMVOR

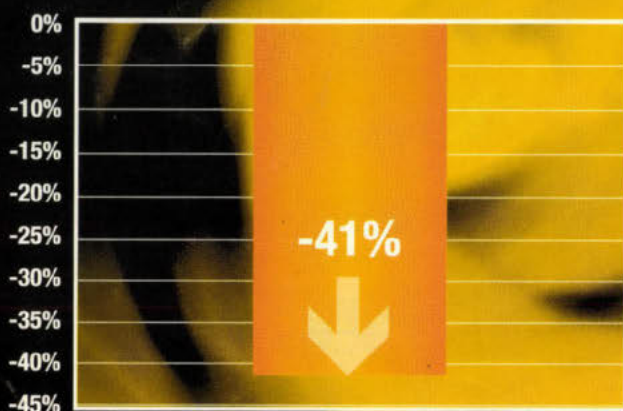
simvastatin

90%-OS
TÁMOGATÁS

ELÉRHETŐ CÉLOK MÉG ELÉRHETŐBB ÁRON

SIMVOR 40 mg

LDL-koleszterinszint**



Ft

Térítési díj*



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

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

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

RANBAXY



MEDICO UNO

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

SIM03/001

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