

Hungarian Medical Journal

December 6., 1998. Volume 139. No. 49.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSKY LAJOS' FOUNDATION

Orvosi Hetilap

139. évfolyam 49. szám – 1998. december 6.

A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította – Established by
MARKUSOVSKY LAJOS
1857

Főszerkesztő – Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes – Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

Szerkesztőbizottság – Editorial Board

Boda Domokos dr., Eckhardt Sándor dr., Hankiss János dr., Ihász Mihály dr., Jakab Ferenc dr., Jobst Kázmér dr., Károlyi György dr., Lampé László dr., Nász István dr., Ozsváth Károly dr., Paál Tamás dr., Petrányi Gyula dr., Rák Kálmán dr., Ribári Ottó dr., Romics László dr. és Tulassay Zsolt dr.

Szerkesztőségi főmunkatársak – Senior editors
Papp Miklós dr. és Regöly-Mérei János dr.

Szerkesztők – Editors

Betkó János dr., Blázovics Anna dr., Btáge Zsuzsanna dr., Dinya Elek dr., Gerencsér Ferenc dr., Hardy Gézné dr., Incze Ferenc dr., Lengyel Gabriella dr., Pár Alajos dr. és Walsa Róbert dr.

Tanácsadó testület – Advisory Board

Brooser Gábor dr., Forgács Iván dr., Lépes Péter dr. és Sótónyi Péter dr.

Elnök – President

G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

G. Ács dr. (New York), R. Berensmann dr. (Stuttgart), M. Classen dr. (München), H. Falk dr. (Freiburg), P. Ferenci dr. (Wien), M. Hahn dr. (Erlangen), L. Iffy dr. (New Jersey), N. J. Lygidakis dr. (Amsterdam), N. McIntyre dr. (London), K. Meyer zum Büschenfelde dr. (Mainz), G. Nagy dr. (Sidney), L. Okolicsanyi dr. (Padova), M. Palkovits dr. (New York–Budapest), J. Reichen dr. (Bern), H. Thaler dr. (Wien), T. Tsuji dr. (Okayama), G. Weber dr. (Indianapolis)

Kiadja a Springer Orvosi Kiadó Kft., Budapest VIII., Múzeum u. 9. 1088.
Levél cím: Budapest., Pf.: 94. 1327.

A kiadásért felel: a Springer Orvosi Kiadó ügyvezető igazgatója
Szerkesztőség: Budapest VIII., Múzeum u. 9. 1088.

Levél cím: Budapest Pf.: 94. 1327 Telefon: (361) 266-25-14. Telefax: (361) 266-23-35
Internet elérhetőség: <http://www.pro-patiente.hu>

Készült: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 98.5238
Felelős nyomdavezető: Nagy Iván ügyvezető igazgató
INDEX: 25674 – ISSN 0030-6002

Interphase cytogenetics in oncopathological diagnostics

Pajor, L. 2939

CLINICAL STUDIES

Offspring of survivors of childhood malignancy

Méhes, K., Szűcs, R., Khezri, S., Kajtár, P., Bajnóczky, K., Kosztolányi, Gy. 2947

ESSAY

Nutrition, ageing, old age

Iván, L. 2951

REVIEW ARTICLES

Idiopathic hypercalciuria in childhood

Reusz, Gy. 2957

CASE REPORTS

Intramural hematoma of the stomach and duodenum: report of two cases

Dibuz, M., Szabó, T., Monoki, E., Nagymélykúti, L., Illyés, M., Varga, E., Csípő, L. 2963

FROM THE LITERATURE

2969

CONGRESS REPORTS

2987

NEWS

2990

OH-QUIZ

2991

Előfizetésben terjeszti a Magyar Posta Rt.
Előfizethető a hírlapkézbesítőknél és a Hírlapelőfizetési Irodában
(1089 Budapest, Orczy tér 1., levélcím: HELP, Budapest 1900 tel.: 303-34-41),
ezen kívül Budapesten a Magyar Posta Rt. Hírlapelőfizetési és Elektronikus
Posta Igazgatósága kerületi ügyfélszolgálati irodáin, vidéken a postahivatalokban
vagy postautalványon, valamint átutalással a HELP 215-96162
pénzforgalmi jelzőszámmal. Előfizetési díj egy évre 8580,- Ft,
félévre 4860,- Ft, negyedévre 2850,- Ft, egyes szám ára 220,- Ft
Subscription fee: DEM 90 per vol plus DEM 150 postage and handling



EDNYT®

ENALAPRIL MALEAT

2,5mg, 5mg, 10mg, 20mg tablettá



Hosszú hatású ACE - gátló

Javallatok:

- Essentialis hypertonia valamennyi súlyossági foka
- Renalis hypertonia
- Szívelégtelenség. Digitálisszal és diureticummal együtt adható.

Kérjük, olvassa el az alkalmazási előírást!

Orvoslátogató Hálózat 431- 4010

Orvostudományi Főosztály 431- 5780



RICHTER GEDEON RT.

Az interfázis citogenetika alkalmazási lehetőségei az onkopatológiai diagnosztikában

Pajor László dr.

Pécsi Orvostudományi Egyetem, Patológiai Intézet, Pécs (igazgató: Pajor László dr.)

A kilencvenes években a specifikus DNS szekvenciák – citológiai, valamint paraffinos metszet preparátumok interfázis magjain is elvégezhető – in situ hibridizációval történő kimutatásának technológiája, az interfázis citogenetika bevonult a patológiai diagnosztikába. A szerző történeti áttekintést ad a módszertan fejlődéséről, bemutatja a numerikus és strukturális kromoszóma-rendellenességek kimutatásának elvi alapjait és malignus lymphomák, leukaemiák továbbá epithelialis daganatok különböző típusain demonstrálja a módszer felhasználási lehetőségeit. Az interfázis citogenetika, a fénymikroszkópia és az immunhisztológia digitális képi technikákkal történő együttes alkalmazása alkalmas arra, hogy ugyanazon sejtojektumról morfológiai, immunfenotipus és genotipus információkat szolgáltatson, mely mérföldkő lehet a patomorfológiai diagnosztikában.

Kulcsszavak: interfázis citogenetika, patomorfológiai diagnosztika, numerikus és strukturális kromoszómaaberráció, morfológia-antitest-kromoszóma (MAK) technika

Interphase cytogenetics in oncopathological diagnostics. Nowadays, the detection of specific DNA sequences on interphase nuclei of cytological and paraffin slide preparations by in situ hybridization, the interphase cytogenetics became an established technology in the pathological diagnostics. A historical overview on the development of the technique is presented, the theoretical basis of the detection of numerical and structural chromosomal aberrations is demonstrated and the applications are exemplified on different types of malignant lymphomas, leukaemias as well as epithelial tumors. Combined use of the interphase cytogenetics, light microscopy and immunohistochemistry with the digital imaging techniques can provide us with morphological, immunophenotypic and genotypic informations of the same cellular object which might be a milestone in the pathomorphological diagnostics.

Key words: interphase cytogenetics, pathomorphological diagnostics, numerical and structural chromosome aberrations, morphology-antibody-chromosome (MAC) technique

Nukleinsavak hisztológiai és citológiai preparátumokban történő, mikroszkóppal vizsgálható manipulálását in situ molekuláris módszereknek nevezzük. Ezen módszerek nem mindegyike, de döntő többsége in situ hibridizáció (ISH), azaz specifikus nukleinsav szekvenciáknak komplementer, továbbá jelölt, így vizualizálható, próba DNS vagy RNS szekvenciákkal történő reasszociációján alapszik. A különböző ISH-s technikák alkalmazása képezi a molekuláris citogenetika alapját. Interfázis sejtek magjain végzett – nem feltétlenül, de gyakran – fluoreszcens ISH (FISH) a molekuláris citogenetikának azon válfaja, melyet interfázis citogenetikának (IPC) nevezünk. A konvencionális citogenetika az IPC-től döntően abban különbözik, hogy míg az előbbi – feloldásának határain belül – a teljes genom és annak eltérései áttekintését jelenti, az utóbbi célkérdésekre ad igen vagy nem választ. Figyelemre méltó különbség továbbá, hogy az IPC sejtenyésztés nélkül ad genetikai és morfológiai információt – elkerülvén ezáltal a tenyésztés során potenciálisan fellépő nehézségeket; a kellő számú és minőségű metafázisok hiányát, illetve az ún. klonális szelekciót. A patológus szemszögéből különös jelentőségű, hogy alkalmazásának nem szab határt a formalin fixálás

és a paraffinba történő beágyazás, ezért archivált anyagok metszetein, illetve azokból izolált sejtmagokon is elvégezhető. Az interfázis citogenetikát felhasználhatjuk numerikus és strukturális kromoszóma-anomáliák, pathognomikus transzlokációk, valamint – digitális képi technikákkal történő együttes alkalmazás esetén – sejtvonal specifikus genetikai eltérések vizsgálatára.

Történeti áttekintés

Az ISH végzése során a target, valamint a próba egyaránt lehet DNS vagy RNS. Az olyan ISH esetében, ahol a target RNS, általában génexpresszió vizsgálatáról, mRNS hibridizációról van szó. Ez – bár a DNS alapú hibridizációnál az RNS rendkívüli instabilitása miatt jóval speciálisabb körülményekre van szükség – standardizálható (50), az ISH-s szignálok mennyiségileg meghatározhatók áramlási citometria vagy digitális mikroszkópia segítségével (5, 6, 8, 38, 39). Annak, hogy a DNS alapú, interfázis magban elvégzett ISH jelentősen nagyobb karriert lát-szik befutni nem az az oka, hogy a nem radioaktív RNS hibridizáció során a legújabb amplifikációs technikákat is felhasználva sem sikerül megbízhatóan kb. száz kópia RNS érzékenységi szint alá jutni (21). Az ok sokkal inkább az, hogy a patológiai diagnosztikában a génexpressziót sokkal egyszerűbb a végtermék, a protein szint-

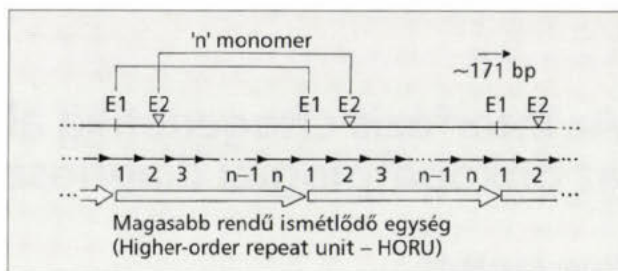
Rövidítések: ISH = in situ hibridizáció; FISH = fluoreszcens ISH; IPC = interfázis citogenetika

jén, immunhisztológiai módszerrel vizsgálni. A transzkripció, valamint a transláció külön-külön vagy szimultán történő vizsgálatára csak nagyon speciális, általában experimentális körülmények között van igény. Celluláris DNS szekvenciák citológiai-hisztológiai körülmények között történő feltüntetése azonban csak IPC-vel lehetséges.

Bár elsőként 1969-ben, egymástól függetlenül, Pardué és Gall, valamint John és munkatársai számoltak be génszekvenciáknak (rDNS) interfázis magokon ISH-val történő sikeres kimutatásáról, a módszert csak 1986-tól, Cremer nyomán nevezik interfázis citogenetikának (17, 25, 42). A történelminek tekinthető közlésben a szerzők az IPC napjainkig is érvényes egyik legproblematicusabb sajátosságát is világosan megfogalmazták: „... the major technical problems in the hybridization technique is that of denaturing the cellular DNA without destroying the morphology” (42). A kezdeti időkben a hibridizációs termék előhívására csak a radioizotópos jelölés állt rendelkezésre, mely ugyan nagy érzékenységet, de alacsony térbeli feloldást biztosított. Ez az oka, hogy több mint egy évtized kellett ahhoz, hogy a módszer orvosi biológiai diagnosztikai alkalmazása igazi lendületet kapjon. A lökést a hibridtermék fluoreszcens jelölésének kidolgozása adta meg. Ez kezdetben a kémiai módosított nukleotidok direkt fluoreszcens jelölését jelentette (1980), majd a polinukleotidok biotin jelölésének kidolgozásával (1981) a vizualizálás spektruma valóban szélessé vált (7, 31). 1986-ra a kimutathatóság alsó határa 50 kilobázisra (kb) csökkent (43), majd – elsősorban az anyagfeltárási technikák fejlődésének eredményeképpen – sor került a módszer rutin paraffinos anyagokon történő alkalmazásának bevezetésére is (20). A 90-es években nem sikerült a fenti érzékenységet hagyományos mikroszkópia segítségével meghaladni, viszont a nagy érzékenységu kamerák (digitális mikroszkópia) alkalmazásának bevezetésével a szenzitivitás, a néhány száz kb-ra tehető feloldás mellett, 1–5 kb-ra csökkent (4, 57). A legújabb idők kihívását a genomban egy kópiában előforduló szekvenciákban kialakuló pontmutációk IPC-vel történő detektálása jelenti. Az utóbbiak azonban részben experimentális körülményeket jelentenek, illetve fejlesztés alatt álló területek. A patológiai diagnosztika jelentős alkalmazási területre talált az 50–100 kb érzékenységi nagyságrend szintjén is, melynek szemelvényei az alábbiak.

Számbeli kromoszómaeltérések vizsgálata IPC-vel

A magasabb rendű eukaryoták genomjának 10–20%-át, sajátos bázisösszetételének betudhatóan a genom fő tömegét adó DNS-től denzitása alapján elkülönül, azt „kísérő”, szatellita DNS (sDNS) alkotja (16). Az sDNS különböző osztályainak közös vonása, hogy rövidebb-hosszabb alapegységeik (monomer) ezerszer-milliószor ismétlődnek a genomban, ezért tandem (repeat) szekvenciáknak nevezik őket. A humán sDNS egyik formája az alfa-szatellita DNS (α -sDNS), mely a kromoszómák (peri)centromerikus régiójára lokalizálódó, nem α -sDNS-től mentes, a teljes genom mintegy 2–5%-át kitevő repetitív DNS (15). Az α -sDNS alapegységét az



1. ábra: A kromoszómaspecifikus alfa szatellita DNS hierarchikus szerveződése. Az E1 és E2 hipotetikus restrikciós endonukleázok, melyek a magasabb rendű repetitív egységen belül egyszer hasítanak (60)

elsőként az afrikai zöld majmok genomjában megtalált, 172 bp alfoid monomerhez szekvenciájában és organizációjában is nagyon hasonló 171 bp hosszú monomer alkotja (60) (1. ábra). Leglényegesebb vonása a speciális, magasabb rendű hierarchikus rendezettség, melynek lényege a következő. A 171 bp monomerek lineáris multimereket hoznak létre, melyekben az intermonomer DNS szekvencia divergencia eléri a 20–40%-ot is. Így az 1. ábrán bemutatott, egy kromoszómán elhelyezkedő monomer 1, 2 és 3 olyan mértékben különbözik egymástól, mint a más kromoszómán elhelyezkedő α -sDNS monomerektől. Azonban egy jellegzetes számú (n) monomert követő monomer ($n+1$) újra a monomer 1-gyel lesz gyakorlatilag (< 2% divergencia) identikus. Az n hosszúságú lineáris multimert magasabb rendű repetitív szekvenciának (higher order repeat unit, HORU) nevezik. Több mint 30 α -sDNS alcsaládot írtak le (13), melyből 28-nak, összesen 293 személy genomjának vizsgálata alapján, a konszenzus szekvenciáját is megállapították. Az α -sDNS alcsaládok különböznek a HORU-k nagyságában (monomerek száma), a HORU-k kópiaszámában és értelemszerűen – a primer szekvenciájukban. Ezekből következik kromoszómaspecificitásuk, mely azonban nem teljes körű. Az 5-ös vs. 19-es, a 13-as vs. 21-es, valamint a 14-es vs. 22-es kromoszómák vonatkozásában nincs olyan HORU, amelyek ne mutatnának jelentős átfedést, így kereszthibridizációt. (Valójában ez a 14-es és 22-es kromoszóma esetében nem áll, mivel mindkettőre találtak specifikus α -sDNS alcsaládot, de ezek a bennük előforduló HORU-k alacsony kópiaszáma miatt nem vizualizálhatók [13]).

Kromoszómaspecifikus próbákkal történő kromoszómális aneuploiditás kimutatásának alapja az, hogy normál, diploid garnitúra esetén a két homológ szomatikus kromoszómának megfelelően két hibridizációs szignált kapunk sejtmagokként. Keresztreagáló próbánál (5/19-es, 13/21-es, 14/22-es kromoszómák) a diszómia 4 szignál jelzi, míg XY genotípus esetén a szexkromoszómák tekintetében 1–1 intranukleáris hibridizációs jel látható. Kevesebb vagy több jel az adott kromoszóma nyeresét vagy vesztesét jelzi, mely a keresztreagáló próbák esetén a két kromoszóma vonatkozásában pontosan nem identifikálható (2a és b ábrák). Szerencsés körülmény, hogy a szignálszám a sejtciklusban elfoglalt pozíciótól nem függ; az áramlási citometriásan szortírozott G_0 – G_1 , S, valamint G_2 fázisban lévő sejtek (peri)centromer régióra specifikus jeleinek száma azonos, mely

a normál G₂ sejtek és a valódi (daganatos) tetraszómia elkülönítésének alapja (9). Az IPC szignálok kiértékelésének biológiai interpretálásánál tudatában kell lenni annak, hogy a szignálszám csökkenése nem feltétlenül jelenti a teljes kromoszóma hiányát vagy egyáltalán bármi rendellenességet. Ritka lehetőségként előfordulhat a (peri)centromerikus repetitív szekvenciák specifikus deletiója (41). A másik lehetőség, hogy a kromoszómaspecifikus HORU-k kópiaszámában individuális különbségek is lehetnek. Így előfordulhat olyan genom, amelyben 1-1 kromoszóma a felismerés alapjául szolgáló szekvenciák alacsony száma miatt a detektálhatósági szint alá esik (59). Fordítva, kromoszóma non-diszjunkció esetén a centromerikus régió szétválásának hiánya miatt a többlet genetikai anyag – hasonlóan a fiziológiás G₂ tetraszómiához – IPC technikával nem ábrázolódik, és triszómia helyett diszómiának megfelelő két szignált kapunk.

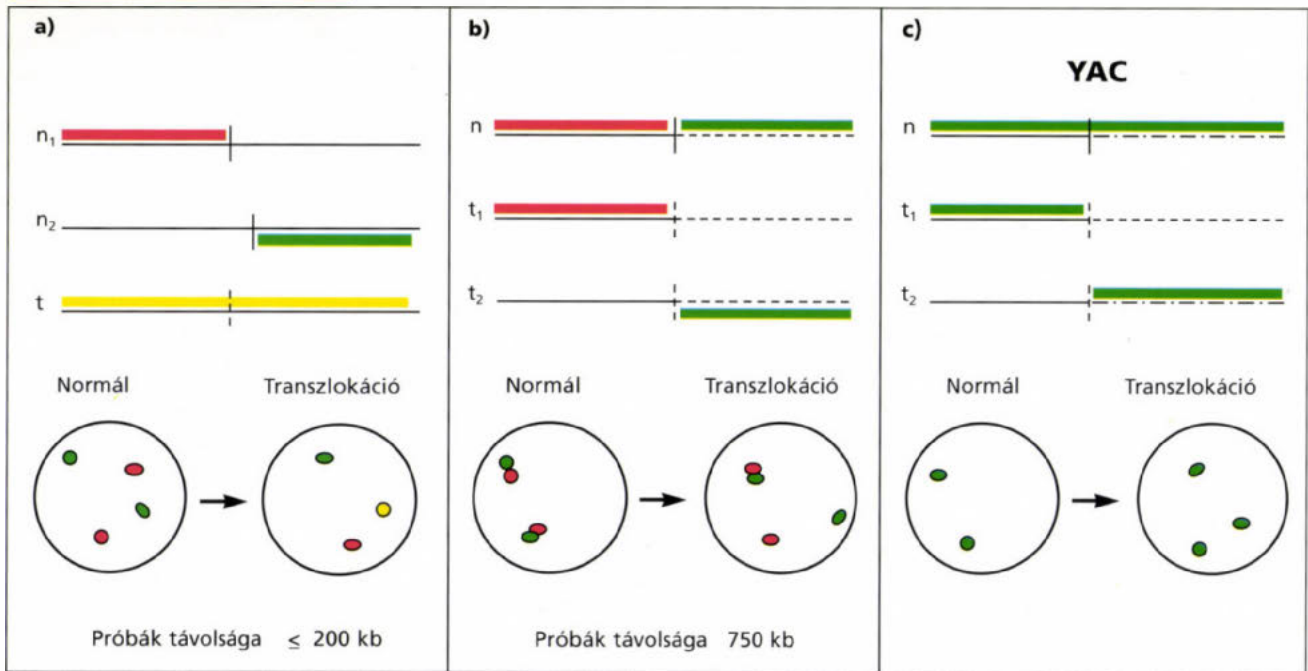
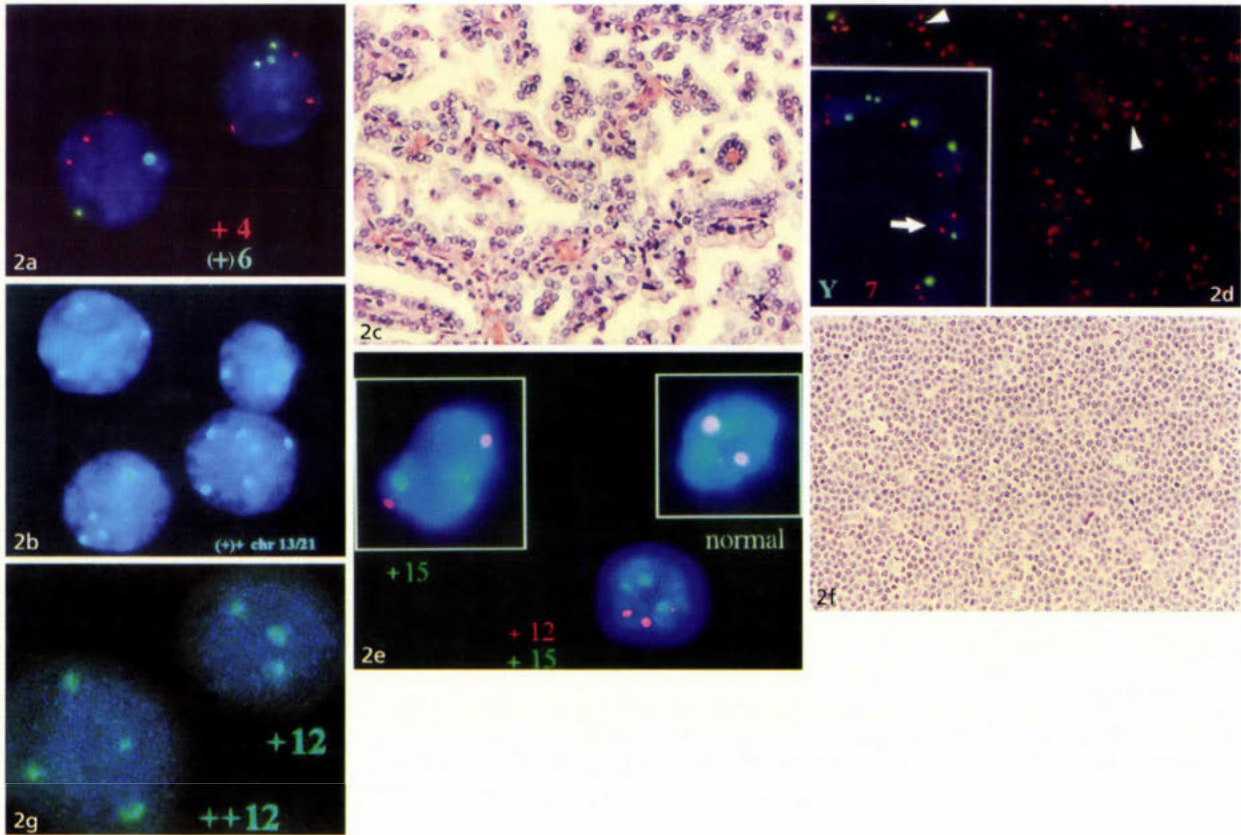
Az onkopatológiai diagnosztikában a DNS-tartalom vizsgálata – elsősorban az automatizált és digitális technikákat felvonultató modern áramlási és statikus citometria elterjedésének tulajdoníthatóan – különösen előtérbe került az utóbbi másfél évtizedben. Mai ismereteink szerint a diploid DNS-tartalom nem egész számú többszöröse – szemben az endoreduplikáció révén kialakuló egész számú sokszorosodással – daganatos növekedésre utaló aneuploiditásnak felel meg. Az aneuploiditás vizsgálatának ott van értelme, ahol a DNS-tartalom kimutatásának terápiás vagy prognosztikus jelentősége van, így például a kifejezett malignitású metasztatikus daganatokban magas arányban előforduló aneuploiditás kimutatásának a jelentősége kicsi. Nem mutatkozott azonban egyértelműnek az aneuploiditás prognózisra gyakorolt hatása primer daganatok széles körének átvizsgálása alapján sem. Egyes daganatokban (hólyagrák, coloncarcinoma, nagysejtes tüdőrák, ováriumtumor, veserák stb.) a negatív prognosztikai hatás egyértelmű, míg másokban (emlő-, cervixcarcinoma, kissejtes tüdőrák stb.) az aneuploiditás nem bizonyult független prognosztikai faktornak, az összefüggés bizonytalan vagy egyáltalán nem létezik (47, 49). Savós hártályokon terjedő daganatok – lévén metasztatikus tumorkok – nagy százalékban mutatnak aneuploiditást, melynek kimutatása jelentősen, akár 40%-kal is növelheti a citológiai vizsgálat hatékonyságát (51). Vannak olyan malignómák is (pl. a gyermekkori B-lymphoblastos malignus lymphoma/leukaemia), melyekben nem csupán az aneuploiditás jelenléte, de az aneuploiditás mértéke (a daganatos klón DNS-tartalma vs. a normál diploid DNS-mennyiség = DNS-index [DI]) is meghatározó, és az egyik legfontosabb, független prognosztikai faktor (33, 48).

Áramlási vagy statikus DNS citometriával a sejtmagok teljes DNS-tartalmát vizsgáljuk, mellyel a durva aneuploiditás könnyen felismerhető, ugyanakkor ezen módszerek feloldásának határai vannak. A kromoszóma méretétől függően kb. 2 kromoszóma nyeresé (triszómiája) vagy vesztesé (monoszómiája) – mely diszkrét aneuploiditás, de jelentős genomikus változás – mérés-technikai okoknál fogva nem mutatható ki ezen citometriai eljárásokkal (54). Ugyancsak nem nyilvánul meg aneuploiditásban a fenti citometriai vizsgálati módsze-

rekkel az az eset, amikor ugyanannyi (vagy kb. ugyanannyi – a klón százalékos arányától, a kromoszóma nagyságától is függően) kromoszóma mutat triszómiát és monoszómiát, ezáltal egymás ellentétes hatásait teljes DNS-tartalom szinten mintegy kiegyensúlyozva (pseudodiploidia). Tehát mindazon esetekben, ahol egyébként az aneuploiditás kimutatásának prognosztikai-terápiás vonzatai vannak, továbbá a statikus és áramlási citometria feloldási korlátai miatt az eltérések nem mutathatók ki, vagy specifikusan bizonyos kromoszóma(ák) eltérései meghatározóak a diagnózis szempontjából, a numerikus kromoszómaeltérések interfázis citogenetikai eljárással történő vizsgálatának jelentősége van, és interfázis magon az egyetlen eljárás a kérdés megválaszolására.

A patológiai rutin diagnosztika szempontjából értékes, hogy a (peri)centromerikus próbákkal történő ISH alkalmazható metszet (fagyasztott v. formol-paraffinos) körülmények között is (20), illetve a kívánt szekvenciák ilyen jellegű anyagokon más technikával, pl. az ún. „primed in situ labeling” (PRINS) eljárással is előhívhatók (44) (2c és d ábra). Bár különböző előkezelések a nukleoprotein komplex feltárására, a target DNS-hez történő jobb hozzáférhetőségének biztosítására ajánlottak (23, 26, 40), nem a technikai kivitelezhetőség, hanem az eredmény kiértékelése és interpretálása problematikus. Paraffinos metszet körülmények között ugyanis a magok jelentős részének csak egy szelete kerül a néhány mikrométer vastag metszetbe, így ha a hibridizációs próbával kimutatandó kromoszómarészlet a magszeten kívül helyezkedett el, értelemszerűen hibridizációs szignált nem kapunk, fals negativitás (fals monoszómia, diszómia stb.) áll elő („trunkációs effektus”). Ennek tudható be, hogy a numerikus kromoszómaeltérést hordozó malignus klón arányának paraffinos metszet körülmények között legalább 25%-nak kell lennie, hogy felismerésre kerüljön (19). Ez jelentősen eltér a citológiai preparátumokon (egész magok) nyert észleleteinktől, ahol – a keresztreagáló és a következetesen gyengébb eredményt adó 15-ös kromoszóma (peri)centromerikus próbáitól eltekintve – az összes szomatikus, valamint nemi kromoszóma vonatkozásában a normális kromoszóma garnitúra kimutathatósága, továbbá a fals kromoszómavesztés, illetve -nyeres 93,7%–98,6%-nak, 1,9%–4,8%-nak, illetve 0–3,6%-nak adódott (53). A trunkációs effektus leküzdhető vastag (20 µm) paraffinos metszetek konfokális pásztázó lézermikroszkóppal történő letapogatásával, ez azonban még a speciális laboratóriumok számára is rendkívül technika-, munka- és időigényes, rutinszerűen jelenleg még nem alkalmazható (55).

A metszeteken elvégzett vizsgálat értékelhetőségének korlátait figyelembe véve hasznos alternatíva a paraffinos blokkból izolált magok interfázis citogenetikai analízise. A statikus vagy áramlási citometria számára történő, hagyományos magizolálási procedúrával (22) lényegében megegyező eljárás során a trunkációs effektus hátrányaival nem kell számolni, igaz a morfológia-topográfia is elvész. Ennek ellenére célkérdések megválaszolására az eljárás nagyon jól hasznosítható (2e, f és g ábrák).

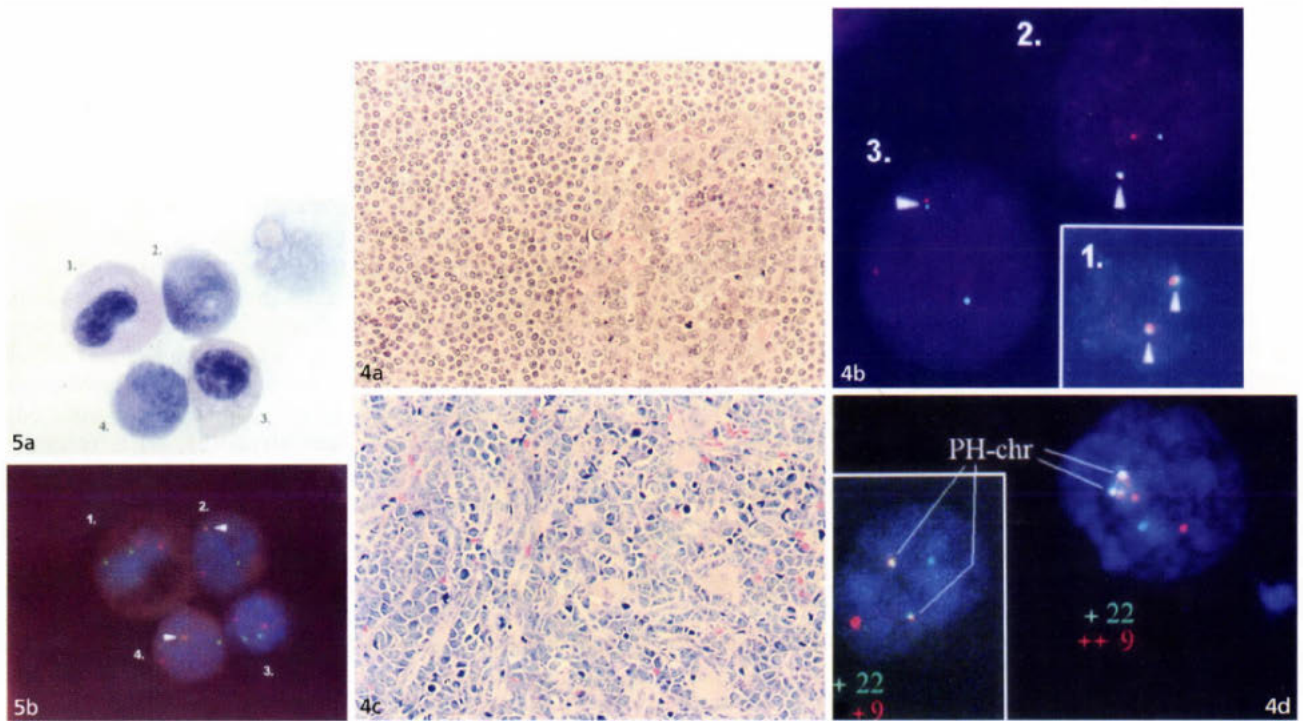


2. ábra: a és b) Hiperdiploid (DNS index: 1,28) gyermekkori „common” akut lymphoblastos leukaemia. Az alkohol fixált sejtszuszpenzióból készült citológiai preparátumokon kromoszómaspecifikus a), valamint keresztreagáló b) próbákkal elvégzett FISH-IPCA reakció mutatja a 4-es, 6-os, illetve 13/21-es kromoszómák triszómiáját és egyben a klonális progressziót. c és d) Papilláris renocellularis tumor paraffinos metszetről készült fénymikroszkópos képe (c, HE, x 350), valamint a kriosztátos metszeten készült 17-es kromoszóma FISH-IPCA reakciója (d, x 650). A Heidelbergi Klasszifikáció (30) értelmében az adenoma vs. carcinoma differenciáldiagnosztikájában benignus laesio mellett szől egyéb kromoszómaeltérések hiányában a 7-es, 17-es triszómia és az Y kromoszóma vesztese (>). Inzert: normál tubulus megtartott Y és 7-es kromoszómagarnitúrával (→). e) T-sejt receptor klonális génátrendeződést mutató angioimmunoblastos malignus lymphoma paraffinos blokkjából izolált magokon elvégzett FISH-IPCA reakció, mely a 12-es és a 15-ös kromoszóma triszómiáját, valamint a klonális progressziót mutatja. Az angioimmunoblastos lymphadenopathiaszerű atípusos lymphoproliferációk esetén a tumoros transzformáció megítélése morfológiailag sokszor nem egyértelmű, ebben a citogenetikai abnormalitások, illetve a klonális átrendeződés kimutatása nyújt támpontot. f és g) Krónikus lymphoid leukaemia (CLL) fénymikroszkópos képe (f, HE, x 250), valamint a paraffinos blokkból izolált magon elvégzett, 12-es triszómiát mutató FISH-IPCA reakciója (g, x 1400). A morfológia alapján nem azonosítható a CLL 12-es tri-/tetraszómiát mutató, prognosztikailag előnytelen szubtipusa

Strukturális kromoszóma-rendellenességek vizsgálata IPC-vel

A strukturális kromoszómaeltérések közül az interfázis citogenetika elsősorban a transzlokációk kimutatása területén nyert alkalmazást. Ennek fő oka, hogy az IPC céljára legkönnyebben nyerhető mintákat a haemopoetikus rendszer daganatai képezik, melyek – szemben az elsősorban deletiókat és amplifikációkat mutató szolid tumorokkal – bővelkednek kiegyensúlyozott transzlokációkban. Ugyanakkor az interfázis citogenetika alkalmas interstitialis mikrodeletiók és génszorosozódás kimu-

tatására is (1). A reciprok transzlokációk egy része alapvetően pathognomicus a betegség természetét illetően (t[9;22], krónikus myeloid leukaemia; t[8;14], Burkitt-lymphoma; t[14;18], folliculus centrumsejtes malignus lymphoma; t[11;14], köpenysejtes malignus lymphoma stb.), más részük egy-egy daganatfejlés, morfológia vagy immunfenotípus alapján el nem végezhető, terápia és prognózis releváns stratifikálásának alapját képezik (t[8;21], akut myeloid leukaemia szubtípus; t[4;11] és t[12;21] gyermekkori akut lymphoid leukaemia szubtípus stb.). A transzlokációk előfeltételét képező kromoszomális törések gyakorlatilag soha nem egy meghatározott szekvenciapontnál, hanem hosszabb-rövidebb



3. ábra: Transzlokációk FISH-IPC technikával történő kimutatásának néhány változata. **a)** A piros és zöld színnel jelölt próbák a transzlokáció eredményeképpen egymás mellé kerülő régiókkal hibridizálnak. Ha a töréspont régió kb. 200 kb-nál nem hosszabb, akkor a transzlokáció következtében – a szignálokban a beeső fény irányától történő elhelyezkedésétől függetlenül – ún. fúziós szignál keletkezik a feloldás határa miatt (l. **4d** ábra). **b)** A piros és zöld színnel jelölt próbák a transzlokációban részt vevő két kromoszóma egyikén a töréspont régió két oldalán elhelyezkedő szakaszokkal hibridizálnak. Kb. 200 kb-nál hosszabb töréspont régió esetén – a szignálok térbeli orientációjának függvényében – vagy fúziós szignál, vagy – gyakrabban – szeparált, de kolocalizált szignálok jelzik a normális kromoszómát. A szignálok térbeli eltávolodása kromoszómatorésre utal (l. **4b** ábra 2-es és 3-as jelzésű sejtek). **c)** Különösen hosszú töréspont régió esetén alkalmazhatók az egy Mb nagyságrendet képviselő, a töréspont régiót átfedő YAC klónok. A kromoszóma törése esetén az egy kromoszómát reprezentáló egyetlen szignál kettőre hasad, a törtvégek a próba hosszúsága miatt vizualizálhatók. n₁, n₂: normál kromoszómák; t₁, t₂: transzlokációban részt vevő vagy törést szenvedett kromoszómák

4. ábra: **a)** A citás jellegű B-sejtes malignus lymphomák legelőnytelenebb variánsát képviselő köpenyszóna lymphoma fénymikroszkópos képe a maradvány, reaktív centrum germinatívum és a tumoros köpenyszóna részlettel. A tumor progresszió eredményeképpen eltűnő reaktív csíracentrumok esetén a morfológiai kép önmagában differenciáldiagnosztikai problémákat jelenthet. **b)** Köpenyszóna lymphoma fagyasztott blokkjából készült lenyomati készítményeken elvégzett FISH-IPC reakció (x 1400). A felhasznált cosmid (cos 6.7 és cos H 1.5; 11, 14) a major transzlokációs cluster két oldalán, egymástól 750 kb-ra helyezkednek el, az egyéb lympho- és myeloproliferációkban előforduló 11q13 törés nem, csak az MCL-re jellegzetes 11q13 régióban bekövetkező törést detektálják (l. **3b** ábra). Inzert: az 1-es jelű normál lymphocytában, a két normális 11-es kromoszómának megfelelően észlelhető két kolocalizációs szignál (sárga). **c)** Subcutan, anaplasziás, kloroacetát esteráz, lizozim CD15, CD68, peroxidáz, T- és B-, epithelialis, neurogén, myeloid és myogen markerekre negatív tumor fénymikroszkópos képe (Giemsa, x 400). **d)** A tumor fagyasztott blokkjából készült lenyomati készítményeken P1 klónok (Vysis) felhasználásával elvégzett bcr (zöld)-abl (piros) transzlokáció irányú FISH-IPC (x 1400), 22-es triszómia és 9-es tri-, valamint tetraszómia, továbbá multiplex Philadelphia kromoszóma észlelhető (l. **3a** ábra). Diagnózis: chloroma

5. ábra: **a)** m-bcr pozitív (RT-PCR) B-sejtes lymphoblastos leukaemia (B-ALL) fénymikroszkópos képe (MGG, x 1250), 1-es és 3-as jelzésű sejt: intermedier myeloid elem és erythroblast, 2-es és 4-es jelzésű sejt: lymphoblast. **b)** A második lépésben elvégzett bcr-abl irányú FISH-IPC eljárással a visszakeresett sejtek közül csak a 2-es, 4-es jelű lymphoblastokban azonosítható bcr-abl átrendeződés (Ph kromoszómára) utaló sárga, fúziós szignál, (↑). Ez arra utal, hogy a B-ALL nem egy elkötelezetlen összejt betegségnek számító krónikus myeloproliferatio blastos krízisét képviseli, hanem elkötelezett lymphoid összejt szintű folyamat

régióban halmozódva fordulnak elő. E régió nagysága (hosszúsága kilobázisban [kb] – megabázisban [Mb]) határozza meg, hogy a különböző detektálási tartományú alábbi módszerek közül melyek alkalmasak a transzlokáció kimutatására: konvencionális citogenetika: 8–12 Mb; fiber-FISH, pulse field géll elektroforézis [PFGE], IPC: 250–500 kb; Southern blot: 20–25 kb; polimeráz láncreakció [PCR]: néhány kb (58). Számos transzlokáció esetében a töréspontok 100 kb nagyságrendű régióban szóródnak (10, 14), a fiber-FISH, valamint PFGE nagy laboratóriumi felkészültséget igénylő, diagnosztikában kevésbé alkalmazható technikák (41). A fenti körülmények miatt az IPC a transzlokációk kimutatásában hasznos és nagy specificitású, mert *i*) a konvencionális citogenetikával szemben – a bevezetőben említett előnyeinek túl – a molekuláris/maszkírozott transzlokációkat (kb. 10 centiMorgan \approx 10 Mb-nál kisebb szakaszok cseréje) is képes kimutatni (34); *ii*) a töréspont régió több száz kb hosszúsága esetén – különösen akkor, ha az RNS érés miatt jelentősen rövidebb kiméra mRNS nem íródik le és így a reverz transzkripció PCR (RT-PCR) technikák nem alkalmazhatók – nehéz lehet akár többszörös primer párok alkalmazása esetén is olyan DNS alapú PCR eljárást találni, mely a transzlokációt kellő hatékonysággal kimutatja. A transzlokációk FISH-IPC technikával történő kimutatásának több gyakorlati megoldása lehetséges, melyet elsősorban a töréspont régió nagysága és feltérképezettségé határoz meg (3a, b és c ábrák). Mindegyik esetben azonban egyedi, egyszeres kópiában előforduló szekvenciák vizualizálása szükséges, ezért a repetitív szekvenciák kimutatásánál használatos néhány kb hosszúságú inzertet tartalmazó plazmid vektorok e célra nem alkalmasak. Helyettük a 45 kb-tól Mb nagyságrendig terjedő nagyságú próba DNS-t tartalmazó cosmid, P1 klón, bakteriális arteficiális kromoszóma (BAC), P1 arteficiális kromoszóma (PAC), yeast arteficiális kromoszóma (YAC) vektorok használatosak (35).

Az alkalmazási területekre három kiragadott példával utalok. A bcr-abl átrendeződés [t(9;21)(q34;q11)], illetve expresszió kimutatására az IPC és az RT-PCR egyaránt alkalmazható 95–99, illetve 100%-os hatékonysággal (2, 4, 10, 18, 27, 56). A két eljárás együttes alkalmazásával a malignus klón expanziójának, illetve a kiméra gén expressziójának monitorizálása lehetséges, melyek terápiára nem feltétlenül paralel változó paraméterek. Ezzel szemben az egyes esetekben klasszifikálási nehézségeket okozó, agresszív biológiai viselkedésű köpenysejtes malignus lymphomára jellegzetes t(11;14)(q13;q32) esetén a töréspont régió 500 kb-nál is hosszabb lehet, kiméra mRNS nem íródik le, így PCR technikával a transzlokáció az esetek kb. $\frac{1}{3}$ -ában, míg megfelelő IPC eljárással 95–100%-ban kimutatható (4a és b ábra) (14, 32, 36, 46, 58). Hasznos lehet a lenyomati készítményeken, fagyasztott blokkból kinyert magokon, sőt paraffinos anyagban is elvégezhető IPC-vizsgálattal fenotipikusan (morfológia, immunhisztológia) nem jellemezhető anapláziás jellegű daganatok pathognomicus genotípusának megállapítása, mely gyakran terápia releváns (4c és d ábra).

Sejtvonal-specifikus kromoszómavizsgálat IPC-vel

Konvencionális citogenetikai vizsgálat során – az eljárás lényegéből adódóan – nem lehet megállapítani egy adott metafázishoz tartozó 'eredeti' interfázis sejt fenotípusát (morfológia – immunfenotípus). Amennyiben a genetikai, valamint fenotípus jellegű információk ugyanazon sejtféleségről rendelkezésre állnak, ez nem csupán a kétféle adatbázis statisztikai összegzését, hanem korrelált adatgyűjtést, minőségileg magasabb szintű információt jelent. Nemcsak elméleti-patogenetikai-, de gyakorlati-terápiás jelentősége is van a kombinált fenotípus versus genotípus vizsgálatok végzésének. Ez a hagyományos morfológia, az immunhisztológia/citológia, valamint az interfázis citogenetika ötvözésével – a digitális mikroszkópia nyújtotta lehetőségek felhasználásával – megvalósítható. A hagyományos alapfestés, az immunreakció, majd az interfázis magon az in situ hibridizáció (IPC) egymást követően elvégezhető. A sorrendben mindenképpen utolsó kell legyen az IPC reakció, hiszen az optimális feltáráshoz, próbapenetrációhoz olyan előkezeléseket alkalmazunk, amelyek során a citoplazma nagyrészt elvész, a mag duzzad; tehát a morfológiai megítélés és azonosítás lehetősége nagyfokban csökken, a topográfia azonban megmarad. Így egy megfelelő objektum visszakereső rendszerrel ellátott mikroszkóp segítségével a procedúra egyes fázisaiban felvett képek szuperponálásával a fenó- és genotípus in situ rekonstruálható. Az eljárást MAC (morphology-antibody-chromosomes) technikának hívják (28, 29). E technológia alkalmazási területeire kiragadott példaként említhető a dysplasia – carcinoma kérdéskör (in situ lobuláris carcinoma, PIN, CIN) (12, 24, 52), ahol az eljárás a specifikus genetikai eltéréshez asszociált morfológia azonosításában nyújthat jelentős segítséget; az elkötelezetlen őssejt eredetű versus „lineage specific” myeloproliferációk terápiás szempontból fontos elkülönítése különös tekintettel a Ph-negatív krónikus myeloprolifarációkra, a myelodysplasiás szindrómára és egyes akut leukemiákra; vagy a minimális reziduális betegség területre (3, 29, 37, 45) (5a és b ábra).

Összességében valószínűsíthető, hogy az interfázis citogenetika – különösképpen MAC eljárás formájában történő felhasználásával – mintegy két évtizeddel az immunhisztológiai módszerek szélesebb körű elterjedése után, ahhoz hasonló jelentőségű, additív módszertanná fejlődik a patomorfológiai kutatások és diagnosztika területén. Az IPC technika és az automatizált, illetve pásztázó lézermikroszkópia adatfeldolgozó sebességének további fejlődése – a modern képkalkító radiológiai eljárások mintájára – elvezethet ahhoz, hogy a könnyebben vizsgálható citológiai preparátumok mellett vastag szövetmetszetek rétegeinek fenotípusa és genotípusa in situ szimultán előállítható legyen.

Köszönetnyilvánítás: Köszönetemet nyilvánítom munkatársaimnak, Csala Juditnak, Kneif Józsefnek, valamint Sükösd Farkas dr.-nak a laboratóriumi-technikai, Elmont Juditnak a szövetszerkesztési, továbbá Rodler Miklósnak és Lendvai Gábornak a digitális képi feldolgozásban nyújtott segítségéért.

A munka a T-025812 számú OTKA, a 051/97-TO-7 számú ETT, valamint a '94-ERB-352-PL-94-1103 számú COPERNICUS kutatási pályázatok támogatásával készült.

IRODALOM: 1. *Alers, J. C., van Dekken, H.*: Interphase cytogenetic analysis of solid tumors by non-isotopic DNA in situ hybridization. *Prog. Histochem. Cytoc.*, 1996, 31, 85-89. - 2. *Amiel, A., Yarkoni, S., Slavin, S. és mtsai*: Detection of minimal residual disease state in chronic myelogenous leukaemia patients using fluorescence in situ hybridization. *Cancer Genet. Cytogen.*, 1994, 76, 59-64. - 3. *Anastasi, J., Feng, J., Dickstein, J. I. és mtsai*: Lineage involvement by BCR/ABL in Ph⁺ lymphoblastic leukemias: chronic myelogenous leukemia presenting in lymphoid blast phase vs Ph⁺ acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*, 1996, 10, 795-802. - 4. *Arnoldus, E. P. J., Wiegant, J., Noordermeer, I. A. és mtsai*: Detection of the Philadelphia chromosome in interphase nuclei. *Cytogenet. Cell. Genet.*, 1990, 54, 108-111. - 5. *Bauman, J. G. J., Bentvelzen, P.*: Flow cytometric detection of ribosomal RNA in suspended cells by fluorescent in situ hybridization. *Cytometry*, 1988, 9, 517-524. - 6. *Bauman, J. G. J., Pinkel, D., Trask, B. J. és mtsai*: Flow cytometric measurement of specific DNA and RNA sequences. In *Flow cytogenetics*. Szerk.: Joe W. Gray. Academic Press Limited, San Diego, CA, 1989, 275-301. old. - 7. *Bauman, J. G. J., Wiegant, J., Borst, P. és mtsai*: A new method for fluorescence microscopical localization of specific DNA sequences by in situ hybridization of fluorochrome-labelled RNA. *Exp. Cell. Res.*, 1980, 128, 485-490. - 8. *Bayer, J. A., Bauman, J. G. J.*: Flow cytometric detection of β -Globin mRNA in murine haemopoietic tissues using fluorescent in situ hybridization. *Cytometry*, 1990, 11, 132-143. - 9. *Beck, J. L. M., Hopman, A. H. N., Vooijs, G. P. és mtsai*: Chromosome detection by in situ hybridization in cancer cell populations which were flow cytometrically sorted after immunolabeling. *Cytometry*, 1992, 13, 346-355. - 10. *Bentz, M., Cabot, G., Moos, M. és mtsai*: Detection of chimeric BCR-ABL genes on bone marrow samples and blood smears in chronic myeloid and acute lymphoblastic leukaemia by in situ hybridization. *Blood*, 1994, 83, 1922-1928. - 11. *Brookes, S., Lammie, G. A., Schuuring, E. és mtsai*: Linkage map of a region of human chromosome 11q13 amplified in breast and squamous cell tumors. *Genes Chrom. Cancer*, 1992, 4, 290-301. - 12. *Bulten, J., Poddighe, P. J., Robben, J. C. M. és mtsai*: Interphase cytogenetic analysis of cervical intraepithelial neoplasia. *Am. J. Pathol.*, 1998, 152, 495-503. - 13. *Choo, K. H., Vissel, B., Nagy, A. és mtsai*: A survey of the genomic distribution of alpha satellite DNA on all the human chromosomes, and derivation of a new consensus sequence. *Nucleic Acids Res.*, 1991, 19, 1179-1182. - 14. *Coignet, L. J. A., Schuuring, E., Kibbelaar, R. E. és mtsai*: Detection of 11q13 rearrangements in hematologic neoplasias by double-color fluorescence in situ hybridization. *Blood*, 1996, 87, 1512-1519. - 15. *Cooke, H. J., Hindley, J.*: Cloning of human satellite III DNA: different components are on different chromosomes. *Nucleic Acids Res.*, 1979, 6, 3177-3197. - 16. *Cooper, G. M.*: The organization of cellular genomes. In *The cell. A molecular approach*. ASM Press, Washington, 1996, 142-143. old. - 17. *Cremer, T., Landegent, J., Bruckner, A. és mtsai*: Detection of chromosome aberrations in the human interphase nucleus by visualization of specific target DNAs with radioactive and non-radioactive in situ hybridization techniques: diagnosis of trisomy 18 with L1.84. *Hum. Genet.*, 1986, 74, 346-352. - 18. *Delfau, M.-H., Kerckaert, J.-P., d'Hooghe, M. C. és mtsai*: Detection of minimal residual disease in chronic myeloid leukemia patients after bone marrow transplantation by polymerase chain reaction. *Leukemia*, 1990, 4, 1-5. - 19. *Dhingra, K., Sneige, N., Pandita, T. K. és mtsai*: Quantitative analysis of chromosome in situ hybridization signal in paraffin-embedded tissue sections. *Cytometry*, 1994, 16, 100-112. - 20. *Emmerich, P., Jauch, A., Hofmann, M.-C. és mtsai*: Interphase cytogenetics in paraffin embedded sections from human testicular germ cell tumor xenografts and in corresponding cultured cells. *Lab. Invest.*, 1989, 61, 235-242. - 21. *Femino, A. M., Fay, F. S., Fogarty, K. és mtsai*: Visualization of single RNA transcripts in situ. *Science*, 1998, 280, 585-590. - 22. *Hedley, D. W., Friedlander, M. L., Taylor, I. W. és mtsai*: Method for analysis of cellular DNA content of paraffin-embedded pathological material using flow cytometry. *J. Histochem. Cytochem.*, 1983, 31, 1333-1335. - 23.

Hyytinen, E., Visakorpi, T., Kallioniemi, A. és mtsai: Improved technique for analysis of formalin-fixed, paraffin-embedded tumors by fluorescence in situ hybridization. *Cytometry*, 1994, 16, 93-99. - 24. *Irinopoulou, T., Vassy, J., Beil, M. és mtsai*: Three-dimensional DNA image cytometry by confocal scanning laser microscopy in thick tissue blocks of prostatic lesions. *Cytometry*, 1997, 27, 99-105. - 25. *John, H. A., Birnstiel, M. L., Jones, K. W.*: RNA-DNA hybrids at the cytological level. *Nature*, 1969, 223, 582-587. - 26. *Kapranos, N., Kontogeorgos, G., Frangia, K. és mtsai*: Effect of fixation on interphase cytogenetic analysis by direct fluorescence in situ hybridization on cell imprints. *Biotech. Histochem.*, 1997, 72, 148-151. - 27. *Kawasaki, E. S., Clark, S. S., Coyne, M. Y. és mtsai*: Diagnosis of chronic myeloid and acute lymphocytic leukemias by detection of leukemia-specific mRNA sequences amplified in vitro. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1988, 85, 5698-5702. - 28. *Knuutila, S.*: Morphology antibody chromosome technique for determining phenotype and genotype of the same cell. In *Current protocols in human genetics*. Szerk.: Boyle, A. L. John Wiley & Sons, Madison, Conn. 1996, Unit 4. 7. - 29. *Knuutila, S.*: Lineage specificity in haematopathological neoplasms. *Brit. J. Haematol.*, 1997, 96, 2-11. - 30. *Kovacs, G., Akhtar, M., Beckwith, B. J. és mtsai*: The Heidelberg classification of renal cell tumours. *J. Pathol.*, 1997, 183, 131-133. - 31. *Langer, P. R., Waldrop, A. A., Ward, D. C.*: Enzymatic synthesis of biotin-labeled polynucleotides: Novel nucleic acid affinity probes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1981, 78, 6633-6637. - 32. *Lim, L.-C., Segal, G. H., Wittwer, C. T.*: Detection of bcl-1 gene rearrangement and B-cell clonality in mantle cell lymphoma using formalin-fixed, paraffin-embedded tissues. *Am. J. Clin. Pathol.*, 1995, 104, 689-695. - 33. *Look, A. T., Robertson, P. K., Williams, D. L. és mtsai*: Prognostic importance of blast cell DNA content in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 1985, 65, 1079-1086. - 34. *Melo, V.*: The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*, 1996, 10, 751-756. - 35. *Monaco, A. P., Larin, Z.*: YACs, BACs, PACs and MACs: artificial chromosomes as research tools. *TIBTECH*, 1994, 12, 280-286. - 36. *Monteil, M., Callanan, M., Dascalescu, C. és mtsai*: Molecular diagnosis of t(11;14) in mantle cell lymphoma using two-colour interphase fluorescence in situ hybridization. *Brit. J. Haematol.*, 1996, 93, 656-660. - 37. *Najfeld, V.*: Clonal origin of leukemia - revisited. A tribute to Philip J. Fialkow. *M. D. Leukemia*, 1998, 12, 106-107. - 38. *Pajor, L., Bauman, J. G. J.*: Flow cytometric measurement of rRNA levels detected by fluorescent in situ hybridization in differentiating K-562 cells. *Histochemistry*, 1991, 96, 73-81. - 39. *Pajor, L., Honeyman, T. W.*: Combined light and fluorescent microscopical imaging of nucleolar organizer regions and cellular rRNA as detected by fluorescent in situ hybridization. *Cytometry*, 1995, 19, 171-176. - 40. *Pajor, L., Kneif, M.*: Improved in situ hybridization technique on Formol-Paraffin samples and air dried smears. *Biotech. Histochem.*, 1998 (közlés alatt). - 41. *Pajor, L., Szuhai, K., Méhes, G. és mtsai*: Combined metaphase, interphase cytogenetic, and flow cytometric analysis of DNA content of pediatric acute lymphoblastic leukaemia. *Cytometry (Communications in Clinical Cytometry)*, 1998, 34, 87-94. - 42. *Pardue, M. L., Gall, J. G.*: Molecular hybridization of radioactive DNA to the DNA of cytological preparations. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1969, 64, 600-604. - 43. *Pinkel, D., Straume, T., Gray, J. W.*: Cytogenetic analysis using quantitative, high-sensitivity, fluorescence hybridization. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1986, 83, 2934-2938. - 44. *Ramael, M., van Steelandt, H., Styven, G. és mtsai*: Application of the primed in situ labeled (PRINS) method for detection of numerical chromosomal aberrations in paraffin embedded formalin fixed tissue of molar and non-molar pregnancies. *Biochemica*, 1997, 2, 18-20. - 45. *Raskind, W. H., Steinmann, L., Najfeld, V.*: Clonal development of myeloproliferative disorders: clues to hematopoietic differentiation and multistep pathogenesis of cancer. *Leukemia*, 1998, 12, 108-116. - 46. *Rimokh, R., Berger, F., Delsol, G. és mtsai*: Detection of the chromosomal translocation t(11;14) by polymerase chain reaction in mantle cell lymphomas. *Blood*, 1994, 83, 1871-1875. - 47. *Ross, D. W.*: Clinical usefulness of DNA ploidy and cell cycle studies. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1993, 117, 1077. - 48. *Secker-Walker, L. M., Lawler, S. D., Hardisty, R. M.*: Prognostic implications of chromosomal finding in acute lymphoblastic leukemia at diagnosis. *Brit. Med. J.*, 1978, 2, 1529-

1530. – 49. *Seckinger, D., Sugarbaker, E., Frankfurt, O.*: DNA content in human cancer. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1989, 113, 619–626. – 50. *Singer, R. H., Lawrence, J. B., Villnave, C.*: Optimization of in situ hybridization using isotopic and non-isotopic detection methods. *Biotechniques*, 1986, 4, 230–246. – 51. *Sinton, E. B., Carver, R. K., Morgan, D. L. és mtsai*: Prospective study of concurrent ploidy analysis and routine cytopathology in body cavity fluids. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1990, 114, 188–194. – 52. *Sneige, N., Sahin, A., Dinh, M. és mtsai*: Interphase cytogenetics in mammographically detected breast lesions. *Hum. Pathol.*, 1996, 27, 330–335. – 53. *Szuhai K., Méhes G., Kosztolányi Gy. és mtsai*: Interfázis citogenetika alkalmazása a DNS-tartalom változásának megítélésére gyermekkori akut lymphoid leukaemiában (ALL). *Orv. Hetil.*, 1997, 138, 3111–3119. – 54. *Tarkkanen, M., Nordling, S., Böhling, T. és mtsai*: Comparison of cytogenetics, interphase cytogenetics, and DNA flow cytometry in bone tumors. *Cytometry*, 1996, 26, 185–191. – 55. *Thompson, C. T., LeBoit, P. E., Nederlof, P. M. és mtsai*: Thick-section fluorescence in situ hybridization on for-

malin-fixed, paraffin-embedded archival tissue provides a histogenetic profile. *Am. J. Pathol.*, 1994, 144, 237–242. – 56. *Tkachuk, D. C., Westbrook, C. A., Andreeff, M. és mtsai*: Detection of bcr-abl fusion in chronic myelogenous leukemia by in situ hybridization. *Science*, 1990, 250, 559–562. – 57. *Trask, B., Pinkel, D., van den Engh, G.*: The proximity of DNA sequences in interphase cell nuclei is correlated to genomic distance and permits ordering of cosmids spanning 250 kilobase pairs. *Genomics*, 1989, 5, 710–717. – 58. *Vaandrager, J.-W., Schuurin, E., Zwikstra, E. és mtsai*: Direct visualization of dispersed 11q13 chromosomal translocations in mantle cell lymphoma by multicolor DNA fiber fluorescence in situ hybridization. *Blood*, 1996, 88, 1177–1182. – 59. *Verma, L. S., Luke, S.*: Variations in alphoid DNA sequences escape detection of aneuploidy at interphase by FISH technique. *Genomics*, 1992, 14, 113–116. – 60. *Willard, H. F., Wayne, J. S.*: Hierarchical order in chromosome-specific human alpha satellite DNA. *TIG*, 1987, 3, 192–198.

(Pajor László dr., Pécs, Pf. 99. 7643)

MEGRENDELHETI külföldre bárhová, forintfizetés mellett

az ORVOSI HETILAP-ot

Magyar Posta Hírlapelőfizetési és Elektronikus Posta (HELP) Budapest VIII., Orczy tér 1. 1900

cefalexin
Servispor[®] minden szempontból

Biztosítja a hatékonyságot
Jól tolerálják a betegek
Jó compliance-t biztosít
Kedvező árral párosul

◆Picture Elements



BIOCHEMIE
a NOVARTIS Csoport tagja

További információ:
BIOCHEMIE 1025 Budapest, Ferenchegyí út 13. Telefon/fax: 325-5984, 325-5985, 325-5986

Gyermekkori malignus betegségből gyógyultak utódainak vizsgálata

Méhes Károly dr.^{1,5}, Szűcs Rozália dr.², Khezri Seddiq dr.¹, Kajtár Pál dr.¹, Bajnóczky Katalin dr.^{3,5} és Kosztolányi György dr.^{4,5}

Pécsi Orvostudományi Egyetem, Gyermekklinika (igazgató: Soltész Gyula dr.)¹

Egyesített Egészségügyi Intézmények, Pécs (igazgató: Útő Tamás dr.)²

Petz Aladár Megyei Kórház, Genetikai központ, Győr (vezető: Gardó Sándor dr.)³

Pécsi Orvostudományi Egyetem, Orvosi Genetikai és Gyermekfejlődéstan Intézet (igazgató: Kosztolányi György dr.)⁴

MTA-POTE Klinikai Genetikai Kutatócsoport (vezető: Méhes Károly dr.)⁵

Gyermekkorában malignus betegségből gyógyult 20 fiatal felnőtt 21 gyermekének részletes antropometriai, diszmorfológiai és citogenetikai vizsgálata során egyetlen esetben sem észleltünk genetikai károsodásra utaló leletet. A jól fejlődő gyermekekben nem találtunk az átlagosnál több kicsiny morfogenetikai eltérést (minor anomáliát), a lymphocytá-tenyészetek Bleomycin-kezelése során latens kromoszómainstabilitást sem tudunk kimutatni. Az eredmények eddig nem alkalmazott módszerekkel is megerősítik azt az újabb megfigyelést, hogy a korábbi onkológiai kezelés nem növeli az utódokban a veleszületett rendellenességek kockázatát.

Kulcsszavak: gyermekkori tumor, veleszületett rendellenesség, kromoszómainstabilitás

Offspring of survivors of childhood malignancy. Anthropometric, dysmorphic, and cytogenetic investigations of 21 children of 20 survivors of childhood malignancy revealed no signs of congenital anomalies in any of the subjects examined. No increase of mild errors of morphogenesis (minor anomalies) was observed in the well-developing children; no latent chromosome instability was found in their Bleomycin-treated lymphocyte cultures either. The suggestion that previous oncological therapy does not lead to an increased risk of congenital disorders in the offspring was confirmed by the present findings obtained with various, in part new methods.

Key words: childhood malignancy, congenital disorder, chromosome instability

Az elmúlt húsz év látványos fejlődést hozott a gyermek-onkológiában. Azelőtt biztosan halálos kimenetelű rosszindulatú megbetegedések gyógyíthatóvá váltak, és ez nemcsak a túlélésben nyilvánul meg, hanem abban is, hogy az időközben felnőtté vált betegek maguk is vállalkozhatnak gyermekáldás elfogadására. A kezelőorvosokban és az érintett családokban joggal merült fel azonban a kérdés, hogy a gyermekkorban átélt malignus folyamat, ill. az erőteljes citosztatikus és/vagy sugárkezelés nem okozott-e olyan elváltozást a betegekben, ami a későbbi utódok károsodásához vezet. Az újabb adatok arra utalnak, hogy a korábban daganatos vagy leukaemiás betegek gyermekeiben nincs több fejlődési rendellenesség, öröklődő betegség vagy malignitás, mint az átlagnépességben. Ez a következtetés azonban többnyire orvosi dokumentumok vagy a szülőknek kiküldött kérdőívek statisztikai elemzésén alapul, személyes megfigyelés, nyomon követés csak néhány kis esetszámú csoportban történt, de az utóbbiakban is főleg a durva veleszületett rendellenességeket regisztrálták.

Az alábbiakban gyermekkori malignitás miatt osztályunkon kezelt 20 gyógyult beteg 21 gyermekének többirányú gyermekgyógyászati, antropometriai és genetikai vizsgálatáról számolunk be.

A vizsgált gyermekek és módszerek

Tizennégy anyá és 6 apa gyermekeit vizsgáltuk. A szülők korában mind a Pécsi OTE Gyermekklinikája Onkológiai Osztályának kezelése alatt álltak az alábbi betegségek miatt:

anyák: akut lymphoblastos leukaemia (ALL) 6, akut myeloid leukaemia 1, Hodgkin-betegség 1, non-Hodgkin-lymphoma 1, Ewing-sarcoma 1, osteosarcoma 1, rhabdomyosarcoma 1, Wilms-tumor 1, epithelialis carcinoma 1;

apák: ALL 2, Hodgkin-betegség 1, non-Hodgkin-lymphoma 2, lágyrész-sarcoma 1. Közülük egy ALL-ből gyógyult anyának egy fia és egy leánya is volt, a többieknek egy-egy gyermekét vizsgáltuk.

Kezelése során mind a 20 érintett szülő mutagénnek minősíthető kemoterápiás szereket kapott, közülük 8 irradiációban is részesült. Első gyermekük születésekor az anyák átlagos életkora 20¹/₂ év, az apáké 25⁹/₁₂ év volt. A szülők tünetmentes túlélése ebben az időpontban átlagosan 8⁹/₁₂ év volt (szórás 4²/₁₂-18⁹/₁₂ év).

A vizsgálat idején a 21 gyermek (12 fiú és 9 leány) átlagos életkora 3⁷/₁₂ év volt (szórás 1¹/₁₂-7⁹/₁₂ év). Növekedésük és testarányaik értékelése céljából mindegyikük esetében 18 antropometriai mérést végeztünk, ezekből további 7 indexértéket számítottunk. A talált adatokat a hazai vagy ahol rendelkezésre állt, helyi regionális normális standardokkal hasonlítottuk össze. Ahol lehetett, az életkori és nemi különbségek kiküszöbölése érdekében standard deviációs score-ban (SDS) fejeztük ki a méreteket. A kis fejlődési rendellenességek és extrém variánsok (minor anomáliák) regisztrálásához 55 kis rendellenesség jelenlétét rögzítettük erre készült lista alapján. Ezek diagnosztikai kritériumaiban korábbi hazai felméréseinket tekintettük irányadónak; kontrollként is ezek adatait használtuk (6). A citogenetikai vizsgálatok során minden gyermektől 60 óras lymphocytá-tenyészetet készítettünk. Ebből G-sávfestéssel elemeztük a karyotypust, hagyományos, sávozatlan Giemsa-festésű készítményekből meghatároztuk a spontán kromatid- és kromoszómatorések, a testvér-kromatida kicserélődések (sister chromatid exchange = SCE) és az idő előtti centromérasztválások (premature centromere division = PCD) számát. Ugyanezeket a jelenségeket analizáltuk párhuzamosan vizsgált, de a colchicinezés előtti 5 órában

Tzancheva és Komitowski (14) szerint 30 µg/ml Bleomycinnel kezelt tenyészetekből. Minden készítményből 100 mitózt elemztünk.

Eredmények

Testméretek

A gyermekek összes testmérete és az ezekből számított néhány index (5) minden esetben a hazai, ill. helyi normális határértékek közé esett. Az 1. táblázat néhány konkrét számadatot mutat be. Ezek közül a fejkörfogat bizonyult az átlagosnál kissé nagyobbaknak, de statisztikailag ez az eltérés sem szignifikáns. Az értelmi és pszichés fejlődést tudományos alaposítással nem vizsgáltuk, de benyomásaink és a szülők elmondása szerint ez minden gyermekben jónak mutatkozott.

1. táblázat: A tumorosok gyermekeinek néhány antropometriai adata (átlag- és normálértékek)

| | Gyermekek | Hazai normális értékek |
|--|----------------------------------|------------------------|
| Testtömeg (SDS) | -0,20 | 0,00 |
| Testmagasság (SDS) | +0,31 | 0,00 |
| Fejkörfogat (SDS) | +0,82 | 0,00 |
| Cephalikus index (fejszélesség/hossz) | 80,4 | 74,0–83,0 |
| Belső szemzug index (belső szemzug távolság/fejkörfogat) | 5,48 | 5,00–6,49 |
| Interpupilláris távolság (számított) | P ₁₀ –P ₉₇ | |
| Intermamilláris index (intermam. távolság/mellkörüfogat) | 24,15 | 22,50–26,00 |
| 3. ujj-index (3. ujjhossz/teljes kézhossz) | 0,42 | 0,41–0,43 |

A különbségek egyik esetben sem szignifikánsak

2. táblázat: Minor rendellenességek (informatív morfogenetikai variánsok [IMV]) előfordulása a volt onkológiai betegek gyermekeiben és kontrollokban

| IMV | Vizsgált gyermekek (n = 21) | Kontroll gyermekek (n = 200) |
|-----------|-----------------------------|------------------------------|
| 0 | 8 | 110 |
| 1 | 7 | 53 |
| 2 | 5 | 23 |
| 3 | 0 | 12 |
| 4 | 1 | 3 |
| 5 és több | 0 | 0 |
| IMV/fő | 1,00 | 0,74 |

A különbségek sem az összesítésben, sem a többszörös (kettő vagy több) rendellenességeket tekintve nem szignifikánsak

3. táblázat: Citogenetikai leletek

| | Törés | | Egyéb strukt. aberráció | SCE | Pulverisatio % | PCD % |
|---------------------------------------|----------|------------|-------------------------|-----|----------------|-------|
| | kromatid | kromoszóma | | | | |
| <i>Spontán aberrációk</i> | | | | | | |
| tumorosok gyermekei | 0,001 | 0,001 | 0,000 | 4,2 | 0,000 | 0,24 |
| kontrollok | 0,001 | 0,001 | 0,000 | 4,0 | 0,000 | 0,18 |
| <i>Bleomycin indukálta aberrációk</i> | | | | | | |
| tumorosok gyermekei | 0,330 | 0,065 | 0,004 | 5,3 | 2,222 | 0,93 |
| kontrollok | 0,396 | 0,070 | 0,002 | 5,5 | 1,666 | 0,74 |

A különbségek egyik esetben sem szignifikánsak

Diszmorfia

Az esetek többségében a vizsgált gyermek az anyák első terhességéből származott. Megelőző spontán vetélésről egy fiatalasszony számolt be, egy-egy terhességüket ketten szakították meg. Egy esetben fordult elő halvaszülés egy intrauterin felismert spina bifidás magzat esetében. Egyébként major fejlődési rendellenességet a vizsgált gyermekekben nem észleltünk.

Amint a 2. táblázat jelzi, nem találtunk a szokásosnál több minor anomáliát (informatív morfogenetikai variáns) sem. Az egy főre jutó összesített előfordulás nem volt szignifikánsan nagyobb a más célból vizsgált 200 fős kontrollcsoporthoz (9) és a hazai irodalmi átlaghoz viszonyítva sem (6), de a többszörös (2 vagy több) minor anomáliák gyakoriságában sem tudtunk szignifikáns különbséget kimutatni. Specifikus anomáliát sem észleltünk; az irodalomban ALL-re jellemzőnek tartott Sydney-barázda is csak egyetlen gyermek tenyerén látszott.

Citogenetikai leletek

A Bleomycinnel kezelt készítményekben több rendellenességet találtunk, mint a kezeltetlen lymphocytatenyészetekben, de a vizsgált gyermekek és a kontrollok közötti különbségek egyetlen összehasonlításban sem voltak szignifikánsak (3. táblázat). Feltűnő egyedi eltéréseket sem észleltünk.

Megbeszélés

A gyermekkori malignus betegségek késői mellékhatásai a korai felismerés és rehabilitáció révén egyre inkább elkerülhetők, de kétségtelen, hogy a gyógyult betegek egy részében kedvezőtlenül befolyásolják az élet minőségét (13). Korábbi felmérések szerint ez kihathat a következő generációra is, amennyiben különösen a besugárzással kezelt gyermekekben csökkenti a későbbi fertilitást, és adott esetekben fejlődési hibákat is okoz (12). Jelen vizsgálatunkban a kis esetszám miatt a fertilitásról nem nyilatkozhatunk, bár az adott mintában ez nem maradt el a népesség átlagától. Eredményeink ugyanakkor egyértelműen arra utalnak, hogy a gyermekkori rosszindulatú betegségből gyógyult fiatal felnőttek utódaiban nem kell az átlagosnál nagyobb genetikai kockázattal számolni. Ez összhangban áll a közelmúlt két referátumában összefoglalt újabb megfigyelésekkel (2, 3). Jelen munkánk az észlelt gyermekek viszonylag kis száma ellenére annyiban új adatokkal erősíti meg a közelmúlt kedvező tapasztalatait, hogy új megközelítésből, személyesen végzett, sokrétű és alapos vizsgálatokra támaszkodik. Így tanulmányunkban először került sor a kevésbé feltűnő mor-

fológiai eltéréseket feltáró antropometriai mérésekre, a minor anomáliák szisztematikus keresésére, a latens kromoszómakárosodás Bleomycin-indukcióval történő célzott kutatására. Utóbbi értékelésében is az átlagosnál több citogenetikai módszert alkalmaztunk, beleértve a centromérák korai szétválásának elemzését, amely ugyancsak alkalmas lehet a kromoszómainstabilitás felderítésére (7, 8). A negatív citogenetikai leleteket különösen fontosnak tartjuk, mert ellene szól annak a szórványosan felmerült gyanúnak, hogy a betegekben sokáig kimutatható többféle rendellenesség (11), vagy a bennük nem nyilvánvaló latens károsodás átvihető a következő generációra (4, 10).

Mindent egybevetve, az újabb irodalmi adatokkal összhangban, adataink azt sugallják, hogy a malignitásból gyógyult betegek gyermekei a veleszületett rendellenességek szempontjából nincsenek fokozott veszélynek kitéve. Testi, értelmi és mozgásfejlődésük az első években jónak látszik, de hogy rendszerbetegségek, rosszindulatú folyamatok iránt a későbbiekben milyen kockázattal kell számolniuk, azt csak további, hosszú távú nyomon követéssel lehet lemérni. Ezt indokolt a betegekkel és családjukkal is nyíltan megbeszélni, mivel a tájékoztatás iránti igényben a jövő kilátásai egyre nyomatékossabban szerepelnek (1).

Köszönetnyilvánítás: Ez a tanulmány az OTKA 016105 és az ETT 040/1996. számú kutatási témák keretében készült.

IRODALOM: 1. Blacklay, A., Eiser, C., Ellis, A.: Development and evaluation of an information booklet for adult survivors of cancer in childhood. Arch. Dis. Childh., 1998, 78, 340–344. – 2.

Byrne, J., Rasmussen, S. A., Steinhorn, S. C. és mtsai: Genetic disease in offspring of long-term survivors of childhood and adolescent cancer. Am. J. Hum. Genet., 1998, 62, 45–52. – 3. Green, D. M., Fiorello, A., Zevon, M. A. és mtsai: Birth defects and childhood cancer in offspring of survivors of childhood cancer. Arch. Pediatr. Adolesc. Med., 1997, 151, 379–383. – 4. McCombs, J. L., Deaschner, C. W., Lockhart, L. H. és mtsai: A complex chromosomal rearrangement and congenital anomalies in the progeny of a mother treated for childhood leukaemia. Cancer Genet. Cytogenet., 1990, 50, 169–170. – 5. Méhes K.: A testméreték jelentősége a csecsemők és gyermekek fizikális vizsgálatában. Orv. Hetil., 1988, 129, 2067–2071. – 6. Méhes, K.: Informative morphogenetic variants in the newborn infant. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1988. – 7. Méhes, K., Bühler, E. M.: Premature centromere division: A possible manifestation of chromosome instability. Am. J. Med. Genet., 1995, 556, 76–79. – 8. Méhes, K., Gyurkovits, K., Kosztolányi, G. és mtsai: Frühzeitige Zentromertrennung bei Kindern mit Immundefizienz (Abstract). Monatsschr. Kinderheilk., 1993, 141 (Suppl. 1), 55. – 9. Méhes, K., Kajtár, P., Sándor, G. és mtsai: Excess of mild errors of morphogenesis in childhood lymphoblastic leukaemia. Am. J. Med. Genet., 1998, 75, 22–27. – 10. Monteil, M., Rousseaux, S., Chevret, E. és mtsai: Increased aneuploid frequency in spermatozoa from a Hodgkin's disease patient after chemotherapy and radiotherapy. Cytogenet. Cell Genet., 1997, 76, 134–138. – 11. Schuler, D., Szollár, J., Koós, R. és mtsai: The investigation of late cytogenetic effects in children with acute leukaemia in long remission and off all chemotherapy. Hum. Genet., 1981, 56, 339–344. – 12. Schuler, D., Kardos, G., Koós, R. és mtsai: Late effects of therapy in children previously treated for leukemia for malignant tumour. Acta Paediatr. Hung., 1983, 24, 255–261. – 13. Schuler D., Koós R., Magyarosy E. és mtsai: A malignus betegségek késői mellékhatásai a gyermekkorban. Gyermekgyógyászat, 1992, 43, 339–342. – 14. Tzancheva, M., Komitowski, D.: Latent chromosomal instability in cancer patients. Hum. Genet., 1997, 99, 47–51.

(Méhes Károly dr., Pécs, József Attila u. 7. 7623)

A rendezvények és a kongresszusi híryanagok leadásának határideje a lap megjelenése előtt 40 nap, a 6 hetes nyomdai átfutás miatt.

Kérjük megrendelőink szíves megértését.

Springer Orvosi Kiadó Kft.

Helyreigazítás

Az Orvosi Hetilap 1998, 139, 2003–2012. oldalain megjelent „Új, sugárzásmentes csontvelő-transzplantációs kondicionáló kezelés dibrom-mannitollal krónikus myeloid leukaemiában” című közlemény fejlécében a szerzők és munkahelyeik neve tévesen jelent meg.

Helyesen:

Kelemen Endre dr.¹, †Dénes Róbert dr.¹, Barta Anikó dr.¹, Masszi Tamás dr.³, Reményi Péter dr.³, Pálóczi Katalin dr.¹, Bátai Árpád dr.¹, Torbágyi Éva dr.¹, Sipos Andrea dr.¹, Lengyel Lilla dr.¹, Jakab Katalin dr.¹, Gyódi Éva dr.¹, Réti Marienn dr.³, Földi János dr.¹, Páldi Haris Piroska dr.¹, Manuel Alvalos dr.¹, Fekete Sándorné dr.¹, Török Judit dr.¹, Hoffer Izabella dr.², Jakab Judit dr.², Váradi Gábor dr.⁴, Petrányi Győző dr.¹

Országos Hematológiai és Immunológiai Intézet, Budapest (igazgató: Petrányi Győző dr.)¹

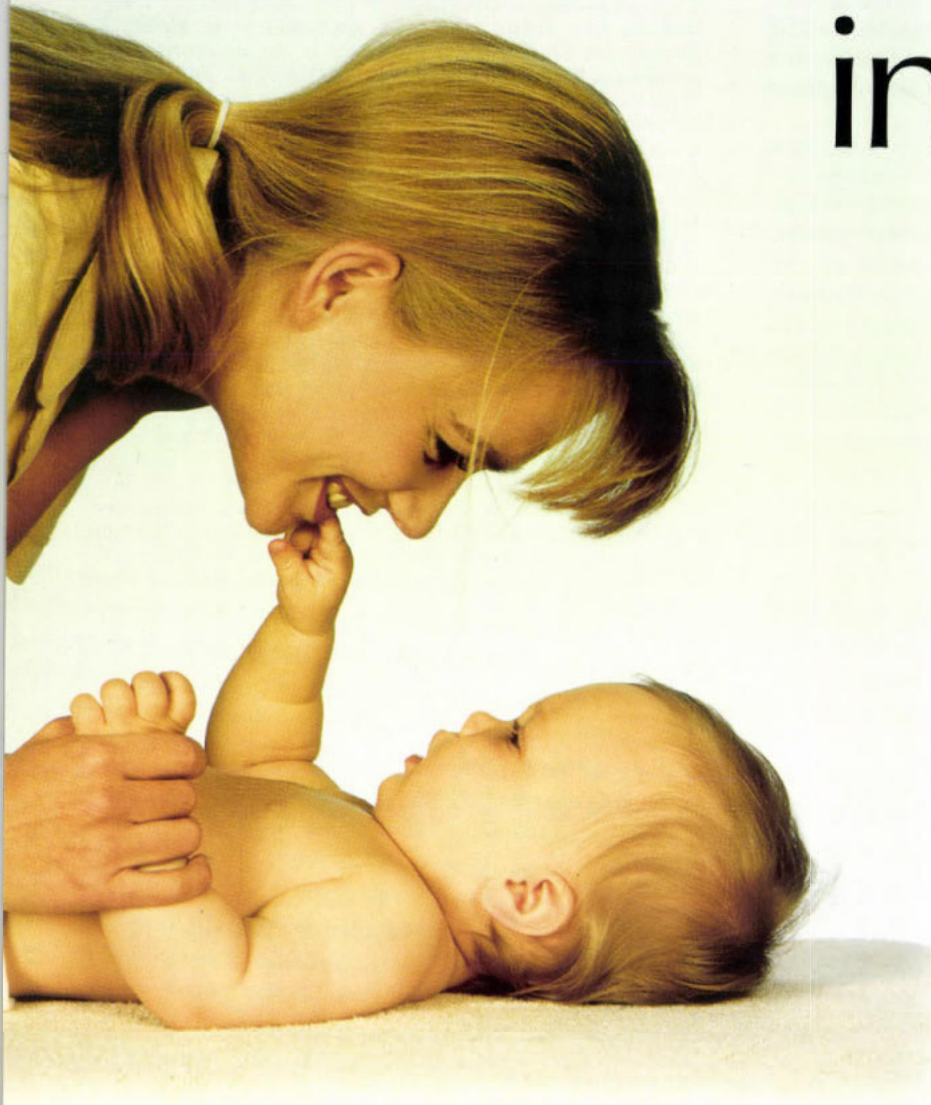
Országos Vérellátó Központ, Budapest (igazgató: Szabó János dr.)²

Szent László Kórház, Budapest (igazgató: Rapi Katalin dr.)³

Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Budapest, I. Belgyógyászati Klinika (igazgató: de Châtel Rudolf dr.)⁴

Az érintettek és olvasóink szíves elnézését kérjük.

Csak egy szem és indulhat a nap!



13 vitamint, ezen belül β -karotint, valamint 9 féle ásványi anyagot, többek között vasat, folsavat, kalciumot és magnéziumot is tartalmazó készítmény, mely biztosítja a terhességgel és szoptatással járó többletigények kielégítését. Csökkenti a terhességgel kapcsolatos kockázatokat. Ajánlott már a családtervezés időszakában is. Kiemelt jelentőségű a terhesség első harmadában. Előnyös a terhesség egész időtartama és a szoptatás alatt.

Vény nélkül kapható a gyógyszerárakban.

A kockázat és mellékhatások tekintetében olvassa el a betegtájékoztatót, vagy kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét!

Az A- és D-vitamin túladagolás lehetőségének elkerülésére egyeztessen szülészorvosával, védőnőjével.

A gyógyszerrel kapcsolatos kérdésével forduljon a Human Rt. Gyógyszerismertető és Marketing Osztályához: 2100 Gödöllő, Táncsics Mihály u. 82. Telefon: (28) 432-044



**Humanpharma
Gyógyszergyártó Kft.**

2100 Gödöllő, Táncsics M. u. 82.



Táplálkozás, idősödés, időskor

Iván László dr.

Nyugati civilizációs körülmények között emberben a teljes kalóriabevitel csökkentésének valószínűleg nagyobb a hatása az élettartamra, mint bármelyik fő tápanyag bevitelének külön-külön történő korlátozásáé. A kalóriabevitel csökkentésének hatásmechanizmusa egyelőre ismeretlen. A kor előrehaladtával és az azt kísérő betegségek megjelenésével megnő a táplálkozási hiányosságok kialakulásának kockázata. A megváltozott táplálkozási állapothoz az idősök számos gyakori betegségének patogenezise társul, ezért valószínű, hogy a táplálkozás módosítása és átalakítása a sikeres öregedés és az egészséges hosszú élet elérésének egyik eszköze lehet. A tanulmány megközelítésmódja arra utal, hogy az öregedési folyamatokat új megvilágításba kell helyezni, nevezetesen egy, a szerző szerinti holisztikus humán-geroökológiai modell és egy személyiségorientált geriátria rendszerébe. A szerző különös fontosságot tulajdonít a tápanyagok és a vitaminok szerepének, a táplálékbevitel és a tápanyag-összetevők interakcióinak, valamint a normál és a patológiás öregedés közti különbségek értelmezésének.

Kulcsszavak: táplálkozás, öregedés, időskor, kalóriabevitel, élettartam, holisztikus humán-geroökológiai modell, személyiség-irányult geriátria

Az élő szervezetek tápanyagfelvétele és felhasználása szükségszerű, célszerű és fajra jellemzően genetikailag programozott (2). Az embernél kialakult és differenciálódott a táplálkozás szocializálódott igénye, egyéni ízlése és társadalmi kultúrája. Az élet fenntartása mellett befolyásolja az élethosszat, az egészséget, az életminőséget és a kóros öregedés kockázatát, valamint az életkorral kapcsolódó betegségek keletkezését, lefolyását és kimenetelét. Sajátos oda-vissza kapcsolatai vannak az idősödés folyamatrendszerével biológiai, pszichológiai és pszichoszociális vonatkozásban. Az idősödés és időskor rendszerszemléletű (holisztikus) értelmezésében és kutatásában jelentősége mindinkább előtérbe kerül és elméleti fontosságán túl meghatározóan fontossá válik a preventív, kuratív és rehabilitáló medicinában az idősödés mentén (9, 10).

Az ember hosszan és egészségben kíván élni, a minőségi élet igényével, és biztonságban megőregedni. Az idősödés és időskor orvoslása, a geriátria arra törekszik, hogy az életkor előrehaladtával gyakoribbá váló, vagy éppen a korosodással járó betegségek gyakoriságát csök-

Nutrition, ageing, old age. In humans there is evidence that the restriction of total caloric intake appears to be more important than the restriction of any particular macronutrient. Today the mechanism of the effect of caloric restriction is unknown. With advancing age and the occurrence of concomitant illness there is an increased risk of developing nutritional deficiencies. Altered nutritional status is associated with the pathogenesis of a number of common diseases of the elderly, thus it would appear that nutritional modulation and manipulation represents one possible approach to successful aging and a healthy longevity. The conceptual framework of the paper suggests the need of a newer light of the aging processes namely by a holistic human-gero-ecological model and a personality oriented geriatrics. There are accentuated the role of the nutrients and vitamins, the food intake and drug-nutrients interactions and the meanings of the differences between the normal and pathological aging.

Key words: nutrition, ageing, old age, caloric restriction lifespan, holistic-human-gero-ecological model, personality-oriented geriatrics

kentse, előfordulásukat visszaszorítsa, esetleg megszüntesse. *Mind több tudományos közlemény számol be a táplálkozás jelentőségéről az idősödéssel összefüggésben, megállapítva, hogy fontos tényezője olyan korral gyakoribb betegségek kialakulásának, mint daganatos betegségek, szív-érrendszeri károsodások, csonttritkulás, szürkehályog, maculadegeneráció – miként magának az idősödés folyamatának. Időseknel nagy annak a veszélye, hogy táplálkozásuk elégtelen, nem megfelelő mennyiségében és összetevőiben, vagy éppen nem igazodik az idősödéssel járó aktivitásbeszűküléshez, az önállóság és öntevékenység csökkenéséhez, a többféle gyógyszerrel végzett kezeléshez és az étvágycsökkenéshez, melynek gyakorta következménye a kalória és a szükséges tápanyagok bevitelének elégtelensége (1, 3, 11).*

A táplálkozás idősödéssel összefüggő vizsgálata, értékelése és értelmezése lehetőséget nyújt az időskori alultápláltság megértéséhez és feltárásához, valamint a nem megfelelő táplálkozás felismeréséhez, mintegy a „táplálkozásszavarok” epidemiológiájához.

A táplálkozás mint intervenció az idősödés befolyásolásában, mindig specifikus módszer, mind az egészséges időseknel, mind az elesett és a beteg öregeknél (15).

Az egészséges időseknél az a cél, hogy a megfelelő táplálkozási ajánlás nagymértékben csökkentse az elégtelen táplálkozás kockázatát (4).

Az elesett, leromlott és meggyengült idős emberek esetében táplálkozásuk elemzése, feltáró vizsgálata, mintegy átfogó geriátriai vizsgálat részeként [Comprehensive Geriatric Assessment (MNA)], már az ártalmas táplálkozás legkorábbi szakaszában képes jelezni a folyamatot, és így csökkenthető a komplikációk.

Beteg idős személynél, mint pl. Alzheimer-kórban szenvedő beteg embernél, a táplálkozási intervenció csökkentheti a morbiditást és javíthatja az általános életminőséget (1).

Az idősödés kutatások olyan eredményeket hoztak, hogy napjainkra prioritást nyert a preventív gerontológia, melynek fontos része az ún. „geroalimológia”, azaz az idősödés táplálkozástudománya. Ennek az igénye, de szükséglete is mindinkább fokozódik népességi és szakmai szempontból egyaránt. A kutatások azt is igazolják, hogy az öregkor számos betegsége összefügg a nem megfelelő táplálkozással, így a „sikerős öregedés” egyik módszere a táplálkozásmoduláció lehet (7, 13, 15).

A humán vizsgálatokat és megfigyeléseket állatkísérletes kutatások alapozták meg. Az öregedés táplálkozással lehetséges módosítására a 30-as és 40-es évek állatkísérletei már figyelemfelkeltő adatokat szolgáltatottak. *McCay és társai* (11) megállapították, hogy a táplálékmegegyezés következményeként a patkányok biológiai érése lassult, élethosszuk megnövekedett. Ezzel igazolni lehetett *Osborne és Mendel* 1915-ös korábbi megállapításait, miszerint a táplálékbevitel csökkentésével a különböző állatok élettartama növelhető (12). A teljes kalóriabevitel csökkentésének hatásmechanizmusa máig sem teljesen tisztázott az öregedés folyamatában. Egyik feltételezés szerint az ún. „tülevés” fokozza a szabadgyök-termelődést, ez pedig gyorsíthatja az öregedést. Másféle vélemények szerint a táplálékok modulálhatják a géneexpressziót, és feltételezésük szerint éppen azoknál a géneknél, melyek közreműködnek az öregedés folyamatában (2, 6).

A humán vizsgálatok tapasztalatai alapján megállapítható, hogy mind a túlsúlyos, mint az ún. súlyhiányos emberek halálzási rizikója fokozottabb (7, 8). Volt olyan feltételezés, hogy a súlyhiányos emberek halálzási kockázataért a dohányzás felelős, azonban több utánvizsgálat igazolja, hogy éppen a nem dohányosoknál észlelhető fokozott halálzási rizikó, súlyhiány mellett. Ugyanakkor az is kiderült, hogy a nagyon alacsony testzsír-tartálékkal rendelkezők („gynoid típus”) kevésbé veszélyeztetettek a mortalitás, coronariabetegség, cerebrovascularis történések vonatkozásában, mint a közepes testzsír-lerakódással jellemezhetőek. Az eddigi kutatások és vizsgálatok néhány lényeges összefüggést látszanak igazolni idős korban bizonyos táplálkozási sajátosságok és megbetegedések között (15). Ezek a következők:

Fehérje-, kalóriaszegény táplálkozás: immunelégtelenség, anaemia, kimerültség, fokozott fertőzéshajlam, dementia, felfekvéses gyulladások.

Folyadékivási gengeség, elégtelenség (hypodipsia): dehydratio, orthostaticus hypotonia, hypernatraemia.

Fokozott kalóriabevitel: elhízás, hypertonia, II. típusú diabetes.

Kalcium- és D-vitaminelégtelenség, csökkent napsugárzás mellett: osteopenia, csípőtáji törések.

Rostszegény táplálkozás: diverticulitis, székrekedés.

Fokozott rostbevitel: ileus.

Cinkbevitel elégtelensége: immun-elégtelenség, anorexia, csökkent sebgyógyulás.

Folsav- és B₁₂-vitamin-bevitel elégtelensége: anaemia, dementia.

Vashiány: anaemia.

Szelénbevitel elégtelensége: carcinomahajlam, myopathia.

A-vitamin túlzott bevitele: hypercalcaemia.

Fokozott nátriumbevitel: hypertonia, cerebrovascularis események.

Egy jól szervezett amerikai vizsgálat szerint (HANES: Health and Nutrition Examination Survey) a 65 éven felüli amerikai népesség több mint 16%-a naponta 1000 kalóriánál kevesebbet eszik. Az akut idősellátó kórházakban a betegek 17-65%-a szenved alultápláltságban. A nem megfelelő táplálkozás valamilyen formája megállapítható az intézményben ellátott idősök 26-59%-ában. Egyik tanulmány szerint az Alzheimer-kóros és MID (multi infarctus dementia) betegek 50%-ában a fehérje-, energiabevitel hibája kimutatható, miként az is, hogy ezeknek a betegeknek a testsúlya a népességi átlagtestsúly mindössze 80%-a (5).

Az adatok alapján megállapítható, hogy általánosságban az idősök sérülékenyebbek a fehérje-kalória táplálkozási hibákkal szemben. Érdekes módon azoknál az idősöknél, akik hiányos kalóriabevitel miatt fogytak, a szérumban albuminszint normális volt. Feltehetően a csökkent kalóriabevitel mellett átmenetileg a saját izomfehérjékből pótlódóan, marad az albuminszint. Több hasonló megfigyelés alapján alakult ki az a feltételezés, hogy a leginkább alkalmas tápláltsági indikátorok; a magasság, a testtömeg és a jól dokumentált testtömegcsökkenés. Világviszonylatban jól beváltak egyes életbiztosítói testtömeg-táblázatok, melyek 5 éves korosodási szakasznormatívákat adnak meg az idősödés testtömegnormáiként, figyelembe véve a testmagasság-csökkenést a korban előrehaladva, 40 éves kortól! Ez megközelítően másfél cm minden 20 éves periódusban (11, 12).

Újabban leginkább a Framingham Tanulmány normatíváit használják, mivel adatai nagyon jól korrelálnak a mortalitással. Azoknál az idősöknél, akik ágyhoz vagy tolékocihoz kötöttek, a testmagasság helyett bizonyos korrekciókkal a karhosszúság mérete használható. A szérumban fehérje 3,5 g/dl alá csökkenésekor zsigeri fehérje depláció észlelhető. 3,0 g/dl alatti értékek igen rossz prognózist jelentenek idősöknél, mely miatt gyors és intenzív intervencióra van szükség. Fekvő betegek esetében maga a tartós fekvés kb. 0,5 g/dl szérumban albuminszint csökkenést eredményez a folyadékátrendeződéssel. Valójában egészséges ambuláns idősök szérumban albuminszintje soha nem csökken 4,0 g/dl érték alá! Népszerű vizsgálatok azt is megerősítik, hogy egészséges idősök szérumban albuminszintje a korral előrehaladóan érdemi csökkenést nem mutat (8).

Másik indikátorként a karközépkörfogó jól jelzi az izomvesztést. Ellenőrzött vizsgálatok szerint felhasználható az idősök halálzási előrejelzéseiként. A triceps izomzat körfogata és a subscapularis bőrredő mérése alkalmas a zsírszövet tömegének vizsgálatához. Férfiaknál inkább a subscapularis méret, nőknél pedig a tricepskörfogó értéke megbízhatóbb. Az így mért értékeket azonban életkori standardokhoz kell viszonyítani (1, 3).

Vannak tanulmányok, melyek szerint a rövid életű fehérjék, mint a transferrin, retionolkötő fehérje és a prealbumin kevésbé alkalmasak (és kevésbé játszanak szerepet) a fehérje-kalóriás alultápláltság megállapításában. Hasonlóan kevésbé megbízható indikátor a bőrteszt anergiás öregek esetében, még ha fehérje-kalóriás rossztápláltság nincs is jelen, ugyanakkor általában megbízható előrejelzés a fehérje-kalóriás rossztápláltságra vonatkozóan az alacsony szérumban koleszterinszint, mely szorosan korrelál hosszú ápolási időszakokban a mortalitással. Az $1500/\text{mm}^3$ nél kevesebb összlymphocytáérték többet is a rossztápláltság jelének tekintik. A korban előrehaladva a szomatomedin-C szintje csökken. Rudman és mtsai szerint (13) ez a csökkenés kifejezettebb rosszul táplált időseknél. Mindezek alapján a nagyon költséges vizsgálatok helyett a gyakorlatban ajánlható bevezető tápláltsági vizsgálatként a testsúlycsökkenés elemzése, testmagasságmérés, testsúlymérés és a szérumban albumin meghatározás.

A legtöbb tápláltsági és táplálkozási problémával a magára hagyott időseknél, az elszegényedett, visszahúzódó öregeknél, a magatehetetleneknél, a pszichésen betegeknek és szakszerűtlenül működő idősellátó intézményekben, otthonokban, kórházakban, krónikus osztályokon és újabban alakuló, de tapasztalatlan gondozórendszerekben élőknel találkozunk (13, 14).

Indokolt elkülöníteni a rossztápláltság okai közül az ún. „gyógyítható rossztápláltságokat”: ilyen okokként figyelmet érdemelnek a depresszió, bizonyos gyógyszerek (pl. Digoxin), intestinális ischaemia, oesophagealis candidiasis, egyes fizikális tényezők, cinkbevitel elégtelensége, anyagcserezavarok (hyperthyreosis, hyperparathyreosis stb.), krónikus obstruktív tüdőbetegségek és az ún. malabszorpciós szindróma.

Hangsúlyozható, hogy a depressziókat időseknél az őket ellátó személyzet, gondozó, ápoló, orvos, szociális munkás sok esetben tévesen ismeri fel, vagy nem veszi észre. Az ápoló kórházakban ellátott idősök több mint 40%-a valamilyen fokú depresszióban szenved. Az idősök depresszióval társult anorexiáját gyakorta gyászreakció indítja el. Ezeknél az időseknél a testtömegvesztés lényegesen meghaladja a fiatalabb korúakét. A depresszióval társult anorexia folyamataért nagy valószínűséggel a hypothalamus CRF (corticotropin-releasing faktor) fokozott aktiválódása felelős, mely állatkísérletekben kimutatottan potenciális anorexigén anyag. Ez az anorexia és testsúlyvesztés időseknél jól reagál kis dózisú antidepresszáns kezelésre (7).

Végző esetben, életet veszélyeztető testtömegcsökkenéssel járó mély depresszióknál elektrokokkezelés és szóba jön -, az egyéb terápiák hatástalansága esetében. Gyakoriak időseknél a gyógyszer mellékhatások miatt kialakuló anorexiák. A 70 éven felüli digoxinkezeltek egynegyedénél alakul ki anorexia. Oesophagealis candidiasis többnyire állandósuló probléma időseknél, és praktikusán élethosszig tartó kezelést igényel. Sok intézeti idős beteg ún. „félíg” testtartásban, vagy teljesen fekvő állapotban, mely miatt gyakori az aspiráció, regurgitatio és emiatt kondicionálódhat az ételfélelem, ételutasítás, -elhárítás. Ez feloldható, ill. megelőzhető ilyen esetben az állva étkezéssel, bármennyire szokatlan is, vagy legalábbis felegyenesedett ülő testtartásban.

Az intestinalis ischaemia megjelenhet úgy, mintha a beteg teltséget, puffadási jóllakottságot érezne. Aránylag jól reagál nitrátkészítményre vagy kalcium-csatorna-blokkolóra. A cinkbevitel elégtelensége időseknél több-

nyire másodlagosan okoz anorexiát, leginkább azoknál, akik más ok miatt csökkentett kalóriabevittel táplálkoznak.

Másfelől mind a diuretikumok, mind a diabetes mellitus hyperzincuriát okozhatnak, mely miatt ún. határeset cinkállapot alakulhat ki.

A testtömegvesztés klasszikus metabolikus oka a hyperthyreosis. Emlékeztetek, hogy gyakran jelentkezik atípusosan, maszkírozottan és maszkírozóan. Egyik jellegzetes megjelenése az ún. apathiás hyperthyreosis. Ez a megjelenés elég gyakori időseknél. Ráadásul a rossztápláltság időseknél trijódironin (T3)-szint csökkenéshez vezethet. Ily módon a súlyosan rosszul táplált idős beteg „hibás-típusosan” mutat alacsony T3-as euthyroid „sick sinus syndrome” jellegzetességet – emelkedett T3-as szint helyett, mely jelezne a hyperthyreosist. Mint említettem, anorexiában megtalálható időseknél hyperparathyreosis és egyéb hypercalcaemia is (7).

Komoly probléma a súlyos testtömegvesztés krónikus obstruktív tüdőbetegségekben. Ezek a betegek étkezéskor súlyosan rövidült légzés miatt szenvednek, mely zavarja a táplálkozást is, és anorexiához vezet. Könnyítheti a többszöri, kevés étkezés és a testtömeg kissé gyarapodhat.

Az öregedés és anorexia kapcsolatát elemezve megállapítható, hogy az ún. öregedés-anorexia okai a következők lehetnek:

csökkenő szükséglet: alacsony alapanyagcsere miatt, csökkent aktivitás miatt;

csökkenő örömméltány (anhedonia): az ízérzés romlása, a szaglás csökkenése és látásromlás miatt;

csökkenő étvágkésztetés: neurotransmitter-szinten csökkenő endogén opioidok és táplálkozási tényezők miatt (pl. cinkhiány),

fokozott jóllakottsági hatások: kolecisztokinin hatás.

Az endogén opioid peptid, a dynorphin, fontos szerepet játszik az étvágkésztetésben. Újabban igazolható, hogy öreg rágcsáló állatoknál az opioid étvágkésztetés (evés-késztetés) meghatározóan csökken. Ismert, hogy az étkezés végére, amint a tápanyag a tápcsatornában, emésztőrendszeren végighalad, számos gastrointestinális hormon szabadul fel. Az öreg állatoknál Silver és mtsai (7) szerint a kolecisztokinin, mint jóllakottság (teltség) peptiddel szembeni érzékenységfokozódás tapasztalható. Ennek analógiaként éreznek jóllakottságot azok az idősebb emberek is, akiknél testtömegvesztés alakult ki.

Az idősök kóros testtömegvesztése gyakorta észlelhető demenciával együtt. A dementia ugyanis az ételek különbségélményét fokozatosan megszünteti, az étkezést a demens idős ember elfelejti, magának az étkezésfolyamatnak a „programja” elromlik – a falatot nem rágja, nem nyeli, a falat áll a szájüregében, esetleg ott automatikusan forgatja csupán. Egy tanulmány szerint demenciával betegek átlag 99 percet töltenek étkezéssel otthonukban, míg intézetben, ápoló kórházban segítséggel étkezés mellett ez az idő 18 percre csökken. Nem tisztázott, hogy Alzheimer-kórban szenvedő idős betegek rossztápláltsága a táplálékbevitel csökkenésével vagy a paradox módon megnövekedett anyagcserével függ össze.

Sandman és mtsai szerint Alzheimer-betegségben szenvedő időseknél gyakran súlyos rossztápláltság mutatható ki, holott az energiabevitel meghaladja a napi 2000 kalóriát. Alzheimer-

betegeknél csökkent neuropeptid-Y és noradrenalin szinteket találtak a központi idegrendszerben. Állatkísérletekben mindkét neurotranszmitter a táplálkozáskészletért mutatkozott felelősnek.

Azoknál, akikben infekció vagy rákos betegség indul, a macrophagokból cachectin (tumornecrosis faktor) szabadul fel. A cachectin gátolja a lipogén enzimeket és így anorexiát okoz. Számos idős, magatehetetlen és decubitusos, infekciókkal küszködő ember testtömege csökken, táplálékbevitelének csökkenésétől eltérő az annál nagyobb mértékben – feltehetően ilyen esetekben a cachectinnek szerepe lehet az extrém súlyvesztés kialakításában (5, 7, 14).

A daganatos idős betegek ectopiás hormontermelésének következménye a jellemző és gyakori ún. „ráktünetek és jelek” kialakulása. A tumorok által termelt számos peptid, mint a bombesin, calcitonin potenciális anorexogén anyagok. Így a *peptidek ectopiás termelése további vizsgálatokat igényel az öregkori rossztápláltság és testtömegvesztés differenciáldiagnosztikájában* (7, 14).

Az időskori anorexia patogenezisének tényezői (Morley és Silver) (7) részben *fiziológiai* természetűek: opioid táplálkozási készlet, szaglás, ízérzés: kolecsiztokinin; részben *patológiai* eredetűek: depresszió: CRF; Alzheimer-kór: NP-Y, noradrenalin, ectopiás hormonok: bombesin, cachectin; infekció, rák: endotoxin, lipogén enzimek.

Összehasonlítva a fehérje-kalóriás rossztápláltság hatásait és az öregedést, számos hasonlóság állapítható meg. Néhány vonatkozásban az *öregedésnek tartott változásokat a szegényes tápanyagbevitel okozza*: ilyen az albumincsökkenés, de többségükben a változásokat, melyek az öregedéssel járnak, nem a rossztápláltság okozza, jóllehet a rossztápláltság kiválthatja a normál öregedéssel járó változásokat. A rossztápláltsági változások reverzibilisek és megoldhatók a megfelelő tápanyagbevitellel, ugyanakkor a rossztápláltság súlyosan befolyásolhatja az időskori morbiditást és mortalitást (8, 13).

Az öregedéssel együtt jár a „száraz testtömeg” csökkenése és a fehérjefelvétel mérséklődése. Svéd vizsgálatok szerint 70 éves idősök 5 évente száraz testtömegük 1 kg-ját veszítik. Az ajánlott napi fehérjebevitel 0,8 g testtömegsúly-kilogrammonként. Régebben kevesebb bevitelt tartottak elégségesnek az idősök nitrogénegyensúly fenntartása érdekében. Legfrissebb adatok szerint (Uauy és mtsai, valamint Gersovitz és mtsai) kimutatták, hogy *enyhe krónikus betegségek mellett az ajánlott fehérjemennyiségnél többre lehet szükség* (15).

USA és brit tanulmányok újabban egészséges idősöknek naponta testtömegkg-onként 1 g fehérjét ajánlanak. A nagyobb fehérjebevitel ajánlása azonban ellentmondásos a krónikus vesebetegségek kockázatával összefüggően, nagyobb fehérjebevitel mellett. A kor előrehaladtával csökken a fehérjesszintézis és fehérjelebontás egyaránt. Egészséges idősök albuminszintje többnyire megtartott, de már kisebb betegség hatására is könnyen csökkenhet ez a szint.

Az esszenciális aminosavak, mint a valin, metionin, izoleucin, leucin, fenilalanin, lizin szintje alacsonyabb idősöknél, fiatalokhoz viszonyítva. Az, hogy a korban előrehaladva viszont emelkedhet az esszenciális aminosavszükséglet, jelenleg

nem bizonyított. A legtöbb felnőtt esszenciális aminosavszükséglete az összfehérje-bevitelük 20%-a – ennek alapján számítva az idősök esszenciális aminosavbevitelére elégtelen (1, 7).

A szérumban koleszterin- és trigliceridszint az életkorral emelkedik, a teljes testzsír arányának megfelelően. Az öreg-öregöknél (80 év felett) a koleszterin- és LDL-szintek nagymértékben csökkennek a 60–79 éves korcsoportos idősök értékeihez viszonyítva. Ez a jelenség abból származhat, hogy az előrehaladottabb korra már „elvesznek”, akik coronariabetegségük miatt a nagyobb kockázatú lipidkárosodottak közé tartoztak. A legtöbb hosszú életű egyén a családirag örökletesen hajlamosított hypo-beta vagy hyper-alfa-lipoproteinaemiás emberek közül kerül ki. Ráadásul a HDL-koleszterinszint az idősebbekben magasabb, mint a középletkorúaknál, keresztmetszeti vizsgálatok szerint is. Azt is figyelembe kell venni, hogy a 70 éven felüli idősöknél a szérumban koleszterinszintek cardiovascularis betegséget előre jelző értéke nagymértékben gyengül (15).

Az *obesitas* változatlanul komoly probléma és vitatott kérdés az idősöknél, lévén negyedükben-felükben 20%-os vagy magasabb arányú a többlet testtömeg. Miként komoly kockázat az alacsony testtömeg, hasonló gondot jelent a *túlsúlyosság is* a mortalitás vonatkozásában, különösen a legidősebb korban. Még az ápolókórházakban is fokozott mortalitás tapasztalható a túlsúlyosoknál (1, 2, 3).

A szénhidrátszükséglet nem specifikus időskorban, csupán a teljes energiabevitel egyik komponenseként tartjuk számon. A nem emészthető rostbevitel sajátos kérdés idősöknél. Mivel az emberi emésztőszervek nem tartalmaznak rostbontó enzimeket, a rostok, mint a perisztaltikát segítő, gyorsító anyagok, csökkentik a székrekedést. Ugyanakkor *ágyhoz kötött betegnél* időskorban éppen *elentézetesen hat a rost, székrekedést, megacolon és sigma-volvulust okozhat*. Ezért intézeti fekvő beteg idősöknek a rostús étkezés, vagy fokozott rostbevitel mérséklendő és nagyon megfontolandó. A rostban oldódó étkezési rost azonban nyhítható a táplálkozási ún. étkezési glykaemiás reakciót, megelőzve a postprandialis nagyfokú glükózsztint-ingadozást. Fontos tudni azt is, hogy az étkezési rost megkötheti a nyomelemeket és csökkenti felszívódásukat. Míg a többségnél nem jelent problémát a jól kialakított időskori diéta rostgazdag változatban, vannak, akiknél határeset nyomelem-elégtelenséget okozhat (4, 7). *A táplálék rosttartalmának növeléséhez szükséges a folyadékbevitel növelése is. Ezt a tejszűrt nem biztosítja – mi több –, az még csak fokozza a folyadékigényt!*

Víz- és vízfelvételi igény vonatkozásában az idősök különösen érzékenyek. A legtöbb idős ember nem azért kerül sürgősséggel intenzív kórházi felvételre, mert nem kap megfelelő gyógyszert, vagy nem megfelelően gondozzák otthonában, hanem azon ismeret hiánya miatt, hogy „a jó egészség titka a mindenkori megfelelő vízbevitel biztosítása!”

A víz a testtömeg kétharmadát adja (41%), intersticiálisan ez a testsúly 15%-a. A kor előrehaladtával lassú krónikus dehidratatio alakul ki. Csökken a vese glomerulusok által filtrált víz tubulusokban való visszaszívódása. A másik nagy vízvisszaszívó rendszer a vastagbél. Mivel a csökkent rostbevitel miatt csökken a vastagbél tartalom vízmennyisége is, kevesebb kerül visszaszívódásra (1, 7, 15).

Az idősök legáltalánosabb közös problémája a dehydratio miatt kialakuló *foliadék-elektrolit háztartás zavar*. Ezt még csak súlyosbítja a diuretikus kezelés. Említeni kell a hypodipsia jelenséget. Ez gyakran cerebrovascularis betegséghez kapcsolódik. Máskor környezeti probléma, hogy pl. az ágy melletti vizet a korlátozott mozgású beteg idős ember nem éri el. *Philips és mtsai* kimutatták, hogy egy éjszakai vízdepriváció után idősebb férfiak kevésbé szomjasak, mint a fiatalabbak, emiatt nem pótolják a kialakult vízdeficitet megfelelően. Nem egészen tisztázott ennek a mechanizmusa. Feltehetően a korrall megfogycsozott baroreceptorok miatt csökken a hypovolaemiát jelző rendszer pontossága, és elégtelen a készítés a deficit pótlásához. Mások szerint az idősök szájszárazságérzése csökken, ezért nem isznak időben többet. Kétségtelen, hogy a száj-garat rendszer számos vonatkozásban meghatározó jelentőségű az időskori rosszulapláltság és dehydratio kialakulásában (1, 7, 15).

Az *extracellularis folyadékvesztés számos olyan tünetet okoz, mely az idősekre jellemző*: testtömegcsökkenés, szemek beesése, merevbb ízületek a synovialis folyadék megfogycsozása miatt, székrekedés, xerostomia, xerophthalmia, száraz, ráncolódó bőr, apathia, depresszió, gondolkodászavarok, olykor zavartság.

Nem utolsósorban a folyadékvesztés miatt csökken a vizeletmennyiség és csökken a szervezet tartaléka is, hogy zsírból és szénhidrátból endogén vizet készítsen. A vízyangcserre aktív karbantartása nagyon fontos időskorban. Dehydratio kialakulása leginkább a gondozó, ápoló és gyógyító szolgálat hibája.

A kórházba vagy intézetbe kerülő idősök gyakran „vítelen sivatagba” kerülnek, ezért a szükséges vizet ugyanúgy elő kell írni, mennyiségileg, adagolásban, mint a gyógyszereket, tápanyagokat stb. Hangsúlyozom, a folyadékbevitel előírása és biztosítása a gyógyítás fontos része!

Nem nélkülözhető természetesen az elektrolit-víz-háztartás folyamatos ellenőrzése, kontrollálása sem! Ritkább esetben a folyadékbevitelt csökkenteni kell, elgyengült időseknél, nem megfelelő „antidiuretikus hormonszekréció szindróma” esetében. A *gerontológus véleménye szerint*, hacsak speciális ellenjavallata nincs, *idősök részére a napi minimum folyadékbevitel legalább 1 liter legyen!* (10/a).

A *vitaminokkal kapcsolatosan* számos jelentős adat gyűlt össze az öregedéssel összefüggésben (4, 7, 10/a, 15). Az egészséges idősök negyede a táplálékkal a szükségesnél 50%-kal kevesebbet visz be B₆-, D- és E-vitaminból, valamint folsavból. A B₁₂-vitamin-felvétel pedig a szükségesnek 75%-a.

A HANES-tanulmány szerint idősök 10%-a az ajánlott vitaminmennyiségek kétharmadánál kevesebbet vesz magához. Különösen az A-vitamin és vízben oldódó vitaminok bevitel volt szegényes. Ugyanakkor az egészséges idős férfiak 57%-a és a nők 61%-a szedett egy vagy két vitamint és ásványi anyagot.

A C-vitamin-bevitel feltehetően csökken az öregedéssel, mivel a plazma leukocyták és vérlemezkék C-vitamin-szintje fokozatosan csökken. Az aszkorbátszint-vizsgálatok az idősök 1,9%-ánál találtak 0,2 mg/dl-nél alacsonyabb értéket (ennél a szintnél nagy valószínűséggel alakul ki a skorbut).

Linus Pauling hosszúéletűsége vonatkozó nyilatkozata óta (és Szent-Györgyi Albert javaslata alapján is) sokan szednek C-vitamin megadózist, hogy védekezzenek a felső légúti infekciókkal és a daganatkezeléssel szemben. Egy dél-kaliforniai nyugdíjasközösségben végzett felmérés szerint a lakók 67%-a szedett kiegészítő C-vitamint és 6%-uk napi 2 g-ot vagy többet. A szakirodalom szerint a C-vitamin megadózis szedésének se pozitív, se negatív hatása nincs. Az elfogadott, hogy a megadózisok hirtelen megvonása nem ajánlott, mert ún. visszahatásos skorbutot okozhat. Legalább három napot kell várni C-vitamin-kihagyást követően, hogy értékelni lehessen a székletvizsgálat során a vérreakciót, mivel a megadózis C-vitamin fals reakciót eredményez. Hasonlóan diabeteses beteg vércukor-meghatározásánál is figyelembe kell ezt venni.

Mivel nálunk is sokan szednek megadózis (1000–2000 mg) C-vitamint naponta, ajánlom figyelmükbe a *megadózis C-vitamin mellékhatásainak lehetőségeit*: (visszahatásos skorbut, fals-negatív széklet okkultvérzés-próba, szérum glükóz és vizelet glükóz mérés befolyásolása, oxálfeszkő-képződés lehetősége, csökkent B₁₂-vitamin-felszívódás, fokozott táplálék-vas felszívódás, haemolyticus anaemia (glükóz-6-foszfát dehidrogenáz elégtelenség).

Az A-vitamin-bevitel elégtelensége alapján véve ritka, néhány intézeti idősnél, alkoholistáknál, malabsorptiós szindrómánál, és olyan gyógyszerzedőknél fordulhat elő, akiknél a gyógyszer kötődik az A-vitaminhoz (bizonyos olajok, neomycin, cholestyramin stb.). 600–700 mikrogramm napi A-vitamin-felvétel elég a hiánytünetek megelőzésére időseknél. Bizonyos vizsgálatok szerint az A-vitamin és prekursora, a béta-karotin kiegészítő szedése védelmet jelenthet tüdőcarcinoma ellen. Az idősödés befolyásolására nincsenek adatok. Mivel a C-vitamin után az A-vitamin a második leggyakrabban használt kiegészítő szer, érdemes hangsúlyozni, hogy *hosszan szedett napi 50 ezer vagy több A-vitamin toxikus következményekkel járhat* (fejfájásokkal, májműködés-zavarokkal, leukopeniával, hypercalcaemiával); geriátriai ajánlásban ezért nem szerepel.

Az E-vitamin szükséges a glutation-peroxidáz hatásához, mely révén megelőzi a hidroxilgyök keletkezését. Claudicatio intermittens kezelésében is használják. Alacsonyabb E-vitamin-szintet találtak időseknél sicca szindrómánál, ugyanakkor diabetes mellitusban az E-vitamin-szint megemelkedik. Oka ismeretlen. A vérlemez alfa- és gamma-tokoferol szintje az öregedés során csökken (4, 15).

Mivel idősök 70%-ában a véralvadás abnormalitását találták és ez K-vitaminnal per os szedés mellett befolyásolható, a K-vitaminra terelődött a figyelem az öregedéssel kapcsolatosan is. Annyi megállapíthatóvá vált, hogy idősök warfarinnal szembeni érzékenységét fokozza.

Az idősök fele a B-vitamin ajánlott dózisának kétharmadánál kevesebbet vesz magához. Mintegy 10%-uk határérték tiaminszintet mutat. Kifejezett alkoholfogyasztónál rosszulapláltság mellett alakul ki a klaszszikus tiaminhiány. Glükózinfúzió a hiányt még csak növeli. Alapvetően fontos a Krebs-ciklus működésében, glükózfelhasználás során. A B₂- és B₆-vitamin-felvétel vonatkozásában az időseknél gyakori határérték – alultápláltság mellett a tiaminadás fokozhatja a glükóz-metabolizmust és hypoglykaemiát válthat ki. Folsav-

ellátottságot illetően: a vizsgálatok szerint folsavhiány (3 mikrogramm/ml vérszint alatt) az otthonukban élő idősök mintegy 3-7%-ánál fordul elő. A pantoténsav a korral csökken. Biotin vizsgálatok szerint a biotin szintje a korral nem változik vagy legfeljebb kissé csökken. Mivel a korral gyakran elvész az intrinsic faktor, a B₁₂-vitamin-hiány miatti tünetek (vésszes vérszegénység) ismertebbek. Bevitelük sok idősen csökken, a 150 piko-gramm/ml szint alattiak száma növekszik. Általában a B-vitaminok szintje időseknél ugyancsak határértéken van, kiegészítő szedésüknek van alapja, ajánlott (1, 7, 15).

A gyógyszerek és egyéb szerek, valamint táplálékok interakciója időskorban fontos szempont. Határesetként értékelhető tápláltsági státusz mellett időseknél a szedett gyógyszerek miatt a „tápláltság” felborulhat. Több gyógyszer, köztük digoxin, teofillin, hydrochlorotiazid, nem szteroid gyulladásgátlók anorexiát okozhatnak, míg allopurinol, clindamycin és antihisztaminok, hypogeusiához vezetnek; izoniazid B₆ és niacin elégtelenséget okozhat. Ásványi olajok nehezítik az A-, D- és K-vitaminok felszívódását. Tetracyclin csökkenti a kalcium és vas felszívódását. Folsavhiányt okoznak az antikonvulzív szerek és a tiomethoprin. Az antikonvulzív szerek gyengítik a D-vitamin felszívódását, és növelik a K-vitamin-szükségletet. Szalicilátok csökkentik a C-vitamin-felvételt a vérlemezkékbe, leukocytákba, továbbá vashiányos anaemiát okozhatnak és szekunder hypoprotrombinaemiát eredményezhetnek a K-vitamin metabolizmussal interferálva. A diuretikumok cinkhiányt válthatnak ki. Másfelől a tápanyagok ugyancsak interferálhatnak a gyógyszerekkel. K-vitamin-tartalmú tápanyagok mint pl. a káposzta és a brokkoli interferálhatnak a véralvadást gátló kumarinszármazékokkal. Gyógyszerek abszorpcióját csökkenthetik a fehérjetartalmú tápanyagok, mint pl. a tej- és tejtermékek, emellett befolyásolhatják a cefalosporin, penicillin szulfadiazin felszívódását. Más gyógyszereknél csökkenthetik az ún. „first pass” májmetabolizmust fokozva a gyógyszerhatást pl. propranolol és spironolakton esetében (1, 7, 10/a, 15).

Összefoglalva hangsúlyozható, hogy az idősödés és időskor egészsége, életminősége, esélye és kockázata fajspecifikus genetikai meghatározottság mellett individuális különbségekkel szorosan összefügg a táplálkozással és „oda-vissza” hatásviszonyaiban számos ismert

törvényszerűség érvényesül. Ezek ismerete segíthet az időskor preventív, kuratív és rehabilitatív orvoslásában, valamint az egészségesebb hosszú élet esélyeinek fokozásában és a kockázatok csökkentésében.

Az idősödés és időskori táplálkozás összefüggéseinek ismerete lehetőséget adott egy általunk kifejlesztett „holisztikus gerontológia” szemléletének bemutatásához, nem utolsósorban gyakorlati alkalmazásához, jelezve, hogy az idősorvoslás nem egyenlő a gyermek- és felnőttorvoslással és az idősödés humán folyamatai nem egyszerűen a részismeretek összessége, hanem megértésben, kutatásban és alkalmazásban egyaránt új megközelítést igényel (9, 10, 10/a).

IRODALOM: 1. Abrams, W. B., Berkow, R.: The Merck Manual of Geriatrics. Merck and Co. Inc. Rahway, New York, 1990. – 2. Barrows, C. H.: Nutrition, Aging and Genetic Program. Amer. J. Clin. Nutr., 1972, 25, 829–833. – 3. Busse, E. W., Maddox, G. L.: The Duke Longitudinal Studies of Normal Aging. 1955–1980. Springer Publ. Comp. New York, 1985. – 4. Daniel, T. D., Houston, D. K., Johnson, M. A.: Vitamin and mineral supplement use among the elderly. In: Nutritional Intervention and the elderly (ld. 3). – 5. De Francesco, G.: Demenza e alimentazione. Med. Geriatrica, 1993, 4, 363–381. – 6. Finch, C. E., Hayflick, L.: Handbook of the Biology of Aging, Van Nostrand Reinhold Comp. New York, 1977. – 7. Hazzard, W. R., Andres, R., Bierman, E. L. és mtsa: Geriatric Medicine and Gerontology. second ed. McGraw Hill, Inc. New York, 1990. – 8. Higgins, M., D'Agostino, R., Kannel, W. és mtsa: Benefits and adverse effects of weight loss observation from the Framingham Study. Ann. Internat. Med., 1993, 119, 758–763. – 9. Iván L.: Az öregedés pszichoszociális meghatározottsága. In: A gerontopszichiátria aktuális problémái. Szerk.: Simkó, A., ed. Print-X Kft. Budapest, 1994, 25–47. old. – 10. Iván L.: A személyiség és öregedés összefüggéseinek vizsgálata. In: Válogatott fejezetek a gerontopszichiátriában. ed. Magyar Pszichiátriai Társaság, szerk. Simkó, A., Budapest, 1992, 35–47. old. – 10/a. Iván L.: Ne féljünk az öregedéstől. SubRosa, Budapest, 1997. – 11. McCay, C. M., Crowell, M. F., Maynard, L. A.: The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size. J. Nutr., 1935, 10, 63–79. – 12. Osborne, T. B., Mendel, L. B.: The resumption of growth after long continued failure to grow. J. Biol. Chem., 1915, 23, 439–454. – 13. Rudman, D., Feller, A. G.: Protein-calorie undernutrition in the nursing home. J. Am. Geriatr. Soc., 1989, 37, 173–183. – 14. Toxiri, I.: Prevenzione alimentare nelle malattie metaboliche e oncologiche. Med. Geriatrica, 1993, 4, 319–329. – 15. Vellas, B. J., Sachet, P., Baumgartner, R. J.: Nutritional Intervention and the Elderly. Springer Publ. Comp. New York, 1995.

(Iván László dr., Budapest, Kútvölgyi út 4. 1121)

Kórházak, egészségügyi intézmények, tudományos társaságok
**szakmai programjait, valamint egészségüggyel,
orvostudománnyal kapcsolatos pályázatok,
ösztöndíjak felhívásait 15 sor terjedelemben
térítésmentesen közöljük**

az Orvosi Hetilap előfizetői részére.

A pályázati hirdetmények ugyancsak térítésmentesek, 10 sor terjedelemben.

Az idiopathiás hypercalciuria gyermekkorban

Reusz György dr.

Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Budapest, I. Gyermekklinika (igazgató: Tulassay Tivadar dr.)

A dolgozat az idiopathiás hypercalciuria etiológiai szerepét, feltételezett patomechanizmusát és az ajánlható kezelési módokat tekinti át a gyermekkorban. Az idiopathiás hypercalciuria gyermekgyógyászati szempontból a vesekövesség mellett elsősorban az izolált haematuria kialakulásában fontos kóroki tényező, ugyanakkor feltételezhető szerepe az ún. dysuria/pollakisuria tünetcsoport kialakulásában és az osteoporosis egyes formái létrejöttében is. A kalciumürítés normálértéke életkortól is függ, hatéves kor felett a kalciumürítést jelző kalcium/kreatinin hányados felső határa 0,6 mmol/mmol. Az idiopathiás hypercalciuria terápiájára nem ajánlható a kalciumbevitel megszorítása, mivel másodlagos hyperoxaluriához vezet, amellyel hosszú távon károsan befolyásolhatja a csontok ásványianyag-tartalmát. Diétásan sószegény étrend és bő folyadékbevitel, gyógyszeresen 0,5–1 mg/kg/nap dózisban hydrochlorothiazid és kálium-citrát, valamint magnézium-citrát ajánlható. A hypercalciuria egyes speciális formáiban, mint például Bartter-szindrómában, Gitelman-szindrómában és az X kromoszómához kötött vesekövesség tünetcsoportban ma már ismerjük a genetikai mutáció helyét, ill. egyes esetekben a pontos celluláris patomechanizmust is. Idiopathiás hypercalciuriában a kalcium ATP-áz, a nátrium-lítium cseretranszport fokozott, a nátrium-kálium ATP-áz csökkent működését írták le vörösvérsejt membránmodellben. Várható, hogy hypercalciuriás kórképek eddigi klinikai beosztásának helyét idővel a racionális, molekuláris genetikai beosztás fogja átvenni.

Kulcsszavak: hypercalciuria, izolált haematuria, vesekövesség, thiazid, csontdenzitás

Idiopathic hypercalciuria in childhood. This review describes the supposed mechanisms leading to idiopathic hypercalciuria (IHU) in childhood, further the diagnostic criteria and the proposed treatment modalities are discussed. IHU is not only one of the main causes of renal stone disease in children but it's also at the origin of the postglomerular haematuria and the frequency-dysuria syndrome. Its role in the development of osteoporosis in adults is also documented. The diagnosis of raised calcium excretion is based on age specific values during early infancy. In older children and adults a urinary calcium/creatinine ratio exceeding 0.6 mmol/mmol is regarded as elevated. Dietary calcium restriction can no longer be recommended for the treatment of IHU because it results in secondary hyperoxaluria and on the long-term causes decreased bone mineral density. Patients should be kept on dietary sodium restriction and high fluid intake. In cases IHU associated with recurrent episodes of macroscopic haematuria or recurrent stone disease a therapeutic trial with hydrochlorothiazide in the dose of 0.5–1 mg/kg/day with potassium-citrate supplementation and possibly magnesium citrate should be started. In some special forms of hypercalciuria such as the X-linked recessive nephrolithiasis syndrome or Bartter syndrome the localization and in some cases even the molecular mechanism of the events leading to increased calcium excretion are elucidated. In IHU enhanced Ca^{++} -ATPase, and Na-Li countertransport activity and decreased Na^{+}/K^{+} ATPase activity were described in the erythrocyte membrane model. It is expected that with the molecular genetic development the clinical classification of the hypercalciuric syndromes will become a rational genome-based one.

Key words: hypercalciuria, isolated haematuria, nephrolithiasis, thiazide treatment, bone mineral density

A haematuria vizsgálatokor mindig törekszünk a háttérben megbúvó glomerularis vagy húgyúti eredetű patológia kiderítésére, ill. elkülönítésére. Ez – szisztematikus gondolkodásment mellett – az esetek többségében eredményhez vezet. Gondot elsősorban az úgynevezett izolált, monosymptomás haematuria esetei jelentik, amelyekben az egyetlen kórtűnet a véres vizelet. A pontos diagnózishoz glomerularis eredet esetén sokszor csak vesebiopsziás vizsgálattal juthatnánk, a húgyúti eredet pedig gyakran még cystoscopiás vagy egyéb invazív vizsgálattal sem kideríthető. Ugyanakkor az izolált haematuria prognózisa jó, az esetek túlnyomó hányadában hosszabb megfigyelési idő alatt sem vezet a

vesefunkció romlásához (49), az invazív vizsgálatok az esetek többségében nem javalltak. Új szempontot jelentett a 80-as évek elején a hypercalciuria patogenetikai szerepének felismerése izolált haematuriában (34, 43, 47). A hypercalciuria kimutatása izolált haematuriával gondozott betegeink egy részénél definitív diagnózishoz vezetett. Ugyanakkor intenzív kutatás folyik a hypercalciuria patomechanizmusának felderítésére, valamint az ebből levezethető racionális terápia kidolgozására. E dolgozat az idiopathiás hypercalciuria patomechanizmusának, dignosztikájának és kezelésének területén végbement felfogásbeli fejlődést és változásokat foglalja össze.

Definíció

A hypercalciuriát úgy definiáljuk, mint a szokványosnál magasabb kalciumürítést a vizeletben. Ugyanakkor szem előtt kell tartani, hogy a normálérték meghatározása sem problémamentes, gyermekekben az érték a kortól függően változik (l. normálértékek alfejezetben). Idiopathiásnak nevezzük a hypercalciuriát (IHU), amennyiben a normocalcaemiás betegnél a hypercalciuriához vezető egyéb ismert okokat kizártuk. Az 1. táblázat tartalmazza a differenciáldiagnózissal szövebe jövőkórkepeket.

1. táblázat: A hypercalciuria differenciáldiagnózisa

| |
|---|
| Idiopathiás hypercalciuria |
| Alimentáris hypercalciuria |
| emelt kalciumbevitel |
| emelt sóbevitel (NaCl) |
| emelt fehérjebevitel |
| Renalis tubularis acidosis |
| Hereditár X kromoszómához kötött vesekövesség |
| X kromoszómához kötött hypophosphataemiás rachitisz |
| hypercalciuriával |
| Bartter-szindróma |
| Hyper-prostaglandin E-szindróma |
| Hyperthyreosis |
| Hyperparathyreoidismus |
| Sarcoidosis |
| D-vitamin intoxikáció |
| Kortikoszteroid-terápia |
| Furosemid-terápia |
| Immobilizálás – csonttörés |

Normálértékek

A kalciumürítés normális eloszlást követ. Ennek alapján kórosan magasnak tekintjük azt az értéket, mely az átlagértéket 2 standard deviációnál többel haladja meg. A vizelettel ürített napi kalciummennyiség felső határa fiatal felnőttek és nagyobb gyermekek esetében 0,1 mmol/kg/die (= 4 mg/kg/die) (11).

Mivel csecsemőkben és kisgyermekben a 24 órás vizeletgyűjtés komoly technikai gondot okoz, e korcsoportokban elterjedt a kalciumürítés vizelet kreatininre vonatkoztatott viszonyszámának használata (kalcium/kreatinin hányados = Ca/kr) (21, 35).

A kalciumürítés erősen függ a táplálékbevitel időpontjától, ezért a leginkább standardizálható reggeli első vizeletminta vizsgálata terjedt el. A normális felső határának 0,6 mmol/mmol (= 0,2 mg/mg) tekinthető. Egyes szerzők egyéves kor alatt spontán vizeletből ennél lényegesen magasabb, 1,5–2 mmol/mmol-ig terjedő értékeket is normálisnak fogadnak el. Ennek oka részben az alacsonyabb kreatininürítésben, részben a táplálékfelvétel és a vizeletgyűjtés időbeli viszonyában, illetve a bevitt táplálék összetételében keresendő. Így anyatejes táplálás után magasabb, mint például szója alapú tápszer adásakor. Saját megfigyelésünk szerint, amennyiben a mintavétel 4–6 órával a szoptatás, ill. étkezés után történik, a Ca/kr hányados normális felső határa nem haladja meg a 0,8 mmol/mmol-t (17, 35).

A hypercalciuria klinikai jelentősége

Az IHU jelentősége abban rejlik, hogy a vizeletben emelkedett kalciumkoncentrációhoz vezethet, aminek következtében a kalcium rosszul oldódó sói (elsősorban oxalát és foszfát) kicsapódhatnak. Ennek megfelelően régen ismert az IHU szerepe a vesekövességben, újabban pedig a postglomerularis, monosymptomás haematuria ki-

alakulásában játszott szerepét is igazolták. Itt azt feltételezik, hogy a képződött mikrokristályok okoznak mechanikus sérüléseket a húgyutakban (43, 47) vagy esetleg már a gyűjtőcsatorna szintjében (40). Egyes adatok szerint gyakrabban fordul elő továbbá IHU húgyúti fertőzésekben, ill. az ún. „dysuria/pollakisuria” szindrómában (1). A tartós, folyamatos kalciumvesztés hosszú távon a csontok ásványianyag-tartalmának csökkenéséhez, osteoporosishoz és következményes gyakoribb csonttörésekhez vezethet (4, 26, 37).

Előfordulás, öröklődés

A hypercalciuria előfordulása vesekövességben 30–40%, a lakosság körében a prevalencia 4–6%. A családvizsgálatok alapján autosomalis domináns öröklődés feltételezhető (8, 27).

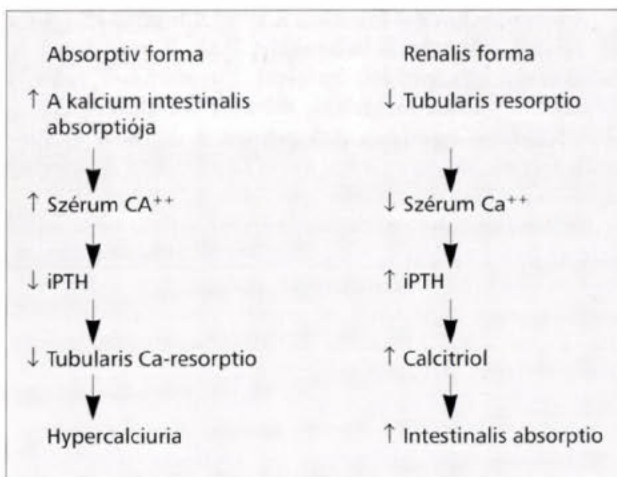
Leírták a vesekövesség néhány ritkább, a fentiekől eltérő öröklődést mutató formáját, így az X kromoszómához kötött recesszív vesekövességet, a Dent-féle betegséget, valamint a familiáris hypophosphataemiát vesekövességgel. Néhány ritkább kórkép részletesebb tárgyalása a dolgozat végén található.

Klinikai formák, patomechanizmus

A normocalcaemiás hypercalciuria idiopathiás és szekunder kórformákra osztható (l. táblázat). A molekulárbiológiai kutatás a sejtszintű transzportmechanizmusok egyre újabb zavarait fedezi fel, aminek alapján hosszú távon várható, hogy az „idiopathiás” kifejezés túlhaldottá válik.

Az IHU-t hagyományosan absorptív és renalis alcsoporthoz osztottuk. Azokat a betegeket, akik kalciumürítése kalciumszegény diéta mellett normalizálódott, absorptív hypercalciuriásnak, azokat pedig, akik diéta mellett is emelkedett kalciumürítésben szenvedtek, renalis hypercalciuriásnak tartottuk. Az absorptív formában a betegség kiindulópontjának a bélből történő fokozott kalciumfelszívódást gondoltuk. Ez átmenetileg kissé megemeli a szérum ionizált kalciumszintjét, ami mellékpajzsmirigy szuppresszióhoz és a kalciumürítés megemelkedéséhez vezet. A renalis formában a kiindulópontnak a kalcium elsődleges, vesén keresztüli vesztését tekintettük. Ez átmeneti kalciumszint-csökkenéshez, mellékpajzsmirigy-stimulációhoz, valamint másodlagosan fokozódó intestinalis kalciumfelszívódáshoz vezet. Ugyanakkor az emelkedett parathormonszint következtében a csontok mineralizációja károsodik. A feltételezett patomechanizmusokat az 1. ábra mutatja.

Az IHU kórcsoportról le kell választanunk az ún. alimentáris hypercalciuriát. A magas diétás kalciumbevitel, a túlzott konyhasó-fogyasztás, ill. az étrend túlzott fehérjetartalma egyedül vagy kombinálva egyaránt fokozzák a kalciumürítést (29, 34). Gyakran nem is maga az étrend tartalmaz sok kalciumot – ez elsősorban tej és tejtermékeket jelent –, hanem a különböző szabadforgalmú gyógyhatású étrend-kiegészítők, mint például a kalcium pezsgőtáblétták, kalciummal dúsított üdítőitalok stb.



1. ábra: Az idiopathiás hypercalciuria lehetséges mechanizmusai

Az 1. ábrán részletezett patomechanizmusokra alapozva Pak és mtsai a gyakorlatban kalciumterheléses vizsgálatokat vezettek be az absorptív és renalis hypercalciuria elkülönítésére (30). A tesztet gyermekekre is adaptálták (46). A vizsgálat lényege az, hogy egy kiinduló majd standard kalciumterhelés utáni vizelet- és szérum-mintában összehasonlítjuk a kalciumürítés, valamint a kalcium-anyagcserére ható hormonok (elsősorban a parathormon, esetleg a vizelet cAMP) változását. A patomechanizmusra az adott betegnél a változás iránya és mértéke alapján lehet következtetni. A kezdeti lelkesedés után a klinikai tapasztalat azt mutatta, hogy a terheléses vizsgálat e két forma nem különül el élesen. Ennek mai felfogásunk szerint oka az, hogy a két forma inkább egy kontinuum két végpontját képviseli (8). Ezt a véleményét a következő megfigyelések támasztják alá (29, 47):

a) mindkét formában kimutatható a kalcium fokozott felszívódása a béltraktusból;

b) mindkét formában csökkent a csontok ásványi-anyag-tartalma

c) a két csoportban mért parathormonértékek között nagyfokú átfedés figyelhető meg;

d) a vizsgálatok eredménye jelentősen függ az évszaktól, valamint az étrend kalcium-, só- és fehérjetartalmától;

e) az egyes formák előfordulási aránya vizsgálat-sorozatanként lényegesen eltér;

f) az egyes, a Pak-teszt alapján elkülönített formák adott betegnél idővel átmehetnek egymásba, ill. normalizálódhat a kalciumürítés.

Fentiek, valamint a teszt kivitelezésének technikai nehézsége miatt a kalciumterheléses vizsgálat klinikai használatra nem javasolható (34, 39, 47).

További kóreltani adatok

Az egyes családokban megfigyelt betegséghalmozódás és meghatározott öröklésment a celluláris transzportmechanizmusok esetleges zavarára terelte a figyelmet. Így leírták a kalcium-ATP-áz (Ca^{++} -TP-áz) fokozott aktivitását (6), csökkent nátrium-kálium ATP-áz (Na^+/K^+ -ATP-áz) és fokozott nátrium-kálium (Na^+/K^+) cseretranszport aktivitást vörösvérsejt-membránmodellben (37). Feltételezhető, hogy ezen ubikviter transz-

porterek működési zavara a vesetubulus szintjén is megjelenik, erre közvetlen bizonyítékok azonban még nem állnak rendelkezésre.

A hypercalciuria egyes ritka, jól definiált, az IHU-tól klinikailag jól elkülöníthető formáiban sikerült specifikus mutációkat kimutatni. Így a CICN5 kloridcsatorna működészavarát okozó, az Xp11.22 helyen létrejött mutációk felelősek az ún. X-recesszív vesekövesség formakörbe tartozó három, hasonló fenotípusú megbetegedésért (24) (l. „a hypercalciuria speciális formái” bekezdésben).

Munkahipotézis

Az egyes, az IHU mechanizmusát kutató vizsgálatok közötti ellentmondások részben technikai okokra vezethetők vissza. Így például a parathormonszint mérésének standardizálása csak nemrég történt meg, sokáig különböző ellenanyagok voltak forgalomban, melyek nemcsak az intakt hormon szintjét, hanem egyes metabolitokat (is) mértek. A D-vitamin és metabolitjainak szintje évszak- és diétafüggő ingadozások mutat. A látszólag ütköző adatok a következő megfigyelések szintézise révén hozhatók összhangba:

a) A D-vitamin aktív metabolitjának (1,25-dihidroxi-D-vitamin = calcitriol) bevitelére egészséges felnőttekben vizsgálat fokozott kalciumfelszívódáshoz és tartós, 12 óra éhezés után is kimutatható hypercalciuriához vezet. Ez utóbbi már nem magyarázható a kalciumfelszívódást fokozó hatással, hanem a csontokból történő kalciummobilizálás következménye (25). A fokozott calcitriol aktivitás tehát mind a kalciumabsorptio fokozódását és az ezzel járó emelkedett osteoporosis rizikót megmagyarázhatja (7). Ugyanakkor a szérum calcitriol szintje nem kell hogy emelkedett legyen, ha az érintett szövetek (bél, csont vese) calcitriol érzékenysége fokozott.

b) Állatokon végzett megfigyelések ezt a hipotézist támasztják alá, amennyiben genetikailag hypercalciuriás patkányokon a bélben és a csontban emelkedett D-vitamin receptor (DVR) sűrűséget sikerült kimutatni (20).

A fentiek alapján ma feltételezzük, hogy az IHU oka a bél és a csont fokozott calcitriol érzékenysége, aminek hátterében a lokálisan magasabb DVR tartalom áll. A fokozott DVR expresszió pontos mechanizmusa még nem ismert. A DVR mRNS szintben nem sikerült a DVR-ral párhuzamos emelkedést kimutatni, ami poszttranszkripció mechanizmusra utal (20).

Az IHU vizsgálatának menete

IHU-ra, mint kóroki tényezőre a következő kórképek esetén kell gondolnunk: kalciumtartalmú vesekövesség, monosymptomás haematuria, recidiváló húgyúti fertőzések, valamint az ún. „dysuria-pollakisuria” szindróma, melyet nem kísér kimutatható húgyúti fertőzés (1, 5, 14, 43, 46, 49). A nephrocalcinosis – tehát a kalcium kicsapódása a veseparenchymában – nem jellemző az IHU-ra. Amennyiben a vese ultrahang-morfológiai képe (ill. a csak kivételes esetekben indokolt szövettani vizsgálat) nephrocalcinosisra utal, a vizsgálatokat a hypercalciuria ritkább formáinak irányába ki kell terjeszteni (l. később).

A normocalcaemiás hypercalciuria vizsgálatok először a túlzott alimentáris kalciumbevitel, ill. sóterhelés lehetőségét kell kizárnunk (29, 34). Amennyiben a kalciumürítés 3–4 hetes, normális kalciumbevitel mellett (kb. 800–1000 mg/1,73 m² testfelületre számítva) rendeződik, alimentáris hypercalciuria diagnózisát állíthatjuk fel. Amennyiben a kalciumürítés továbbra is emelkedett marad, diétás nátriummegszorítást (2–3 g nátriumtar-

talommal) alkalmazva elemezhetjük a sóbevitel szerepét az adott hypercalciuriára. Ha ekkor a kalciumürítés rendeződik, nátrium indukálta hypercalciuriával állunk szemben. Az eredmények értékeléséhez természetesen hozzátartozik a beteg korábbi diétás szokásainak részletes elemzése is.

Az intestinalis hyperabsorptio szerepének becslésére a korábbi Pak-teszt helyett diétás kalciummegszorítást követően (kb. 4–500 mg/1,73 m² testfelület) mérjük a vizeletben ürített kalcium mennyiségét. Itt is hangsúlyozni kell, hogy *e diagnosztikus* kalciummegszorítás sem ajánlható a betegek tartós kezelésére még akkor sem, ha a kalciumürítés rendeződése elérhető vele (a korábbi absorptív hypercalciuriás csoport), mivel ezekben az esetekben is számolni kell a csontok ásványianyag-tartalmának csökkenésével (4, 26) (l. később).

További laboratóriumi diagnosztika

A kalciumürítés felmérése mellett a vérből a teljes és ionizált kalciumtartalmat és az intakt parathormonszintet (iPTH) kell meghatározunk. Az esetleges renalis tubularis acidosis kizárására vér és vizelet pH és bikarbonátszint-mérés szükséges. Vesekövességben a vizeletben történő oxalát-, cisztin- és húgysavürítést is meg kell mérnünk.

A monosymptomás (izolált) haematuria diagnózisa feltételezi, hogy a vérvizeléshez vezető minden kimutatható glomerularis és urológiai okot kizártunk. Fontos e betegek rendszeres gondozása, a fehérjeürítés, a vérnyomás, a vesefunkció és a vesemorfológia időszakos kontrollja, az audiometriai vizsgálat, mivel sokszor csak a longitudinális megfigyelés során alakul ki olyan kísérő tünet, mely alapján az alapbetegség diagnosztizálható, ill. egy progresszív megbetegedés kiszűrhető.

A képpalkotó eljárások között a vesekövesség és nephrocalcinosis diagnosztikája szuverén módszere az ultrahangvizsgálat. A nephrocalcinosis vonatkozásában érzékenysége a natív hasi felvétel érzékenységét messze meghaladja (15).

A csontdenzitás meghatározásának szerepe és jelentősége a gyermekkori hypercalciuriában még nem kristályosodott ki teljesen. Ez részben a technikai korlátokon is múlik. Kiszámú beteganyagban jól összehasonlítható, statisztikailag meggyőző eredményekkel rendelkezünk (4, 26). Adott betegre vonatkozóan azonban az értékelés igen kérdéses. Itt csak felsorolhatjuk a kortól, testmagasságtól, csontkortól és részben földrajzi helytől függő, korspecifikus normálértékek problematikáját, az egyes módszerek gyermekkori alkalmazhatóságából és az ebből fakadó értékelési bizonytalanságból adódó nehézségeket. A kérdés jelentőségére utal azonban a felnőttkori vesekövességben észlelt fokozott osteoporosis és csonttörési ráta (4).

Kezelés

A terápia célja a fokozott kalciumürítés következményeinek megelőzése, ill. felszámolása:

a) a vesekövesség kialakulásának, ill. recidívájának megelőzése;

b) a csontokra kiható negatív hatások kivédése. A kalcium kicsapódása a vizeletben a kalcium koncentrációja mellett függ a rosszul oldódó kalciumsókat képező anionok (elsősorban oxalát- és hidrogénfoszfát) jelenlététől, az oldhatóságot fokozó anyagok (elsősorban magnézium, citrát, glükózaminoglikánok) koncentrációjától, valamint attól, hogy a vizeletelfolyás akadálytalan-e (13, 32).

A folyadékbevitel fokozása a vizelet hígulása mellett az esetleg jelen levő mikrokristályok kimosásával is csökkenti a köképződés veszélyét. Ugyanakkor fontos a folyadékforgalom megfelelő, folyamatos időbeli eloszlása. Különös figyelmet érdemelnek a dehidráció speciális formái, úgymint a láb, nyári kánikulával és sportolással kapcsolatos izzadás.

Diétás kalciummegszorítás gyermekkorban nem ajánlható az IHU kezelésére. A kalciumbevitel étrendi csökkentése részben következményesen másodlagos hyperoxaluriához vezet (fokozódik az oxalát intestinalis felszívódása), ami a kalciumoxalát aktivitási szorzatának ezzel pedig a vizelet telítettségének növekedéséhez vezet. Másrészt negatív kalciumegyensúly kialakulásához vezethet, károsan befolyásolva a csontok ásványianyag-háztartását. Diétás tanácsként elsősorban az esetleges túlzott kalciumbevitel szabályozása és elsősorban a konyhasó-fogyasztás megszorítása javasolható (42). Így pl. kerülendő Ca-pezsztábletták üdítőként való fogyasztása naponta akár több alkalommal, a sós „ropogtatnivalók” (ropi, chips, popcorn), füstöltárak stb., valamint a vitamin-, só- és fehérjekészítmények ellenőrizetlen fogyasztása.

A fokozott folyadékbevitel és sómegszorítás után következő terápiás lépés a kálium- és/vagy magnézium-citrát adása. Előbbinek kimutatott hypocalciuriás hatása is van, a magnézium és a citrát pedig a kalcium-oxalát oldhatóságát fokozzák (29, 47).

A kalciumürítés gyógyszeres kezelése thiazid diuretikumokkal történhet. Felnőttekben a gyógyszer kömegelőző hatása bizonyított, gyermekkori adatok csak néhány centrumból állnak rendelkezésre (36, 37, 41, 50). Adagja 0,5–1 mg/kg/nap (3, 36, 38). A kalciumürítés jelentős csökkentése mellett – ill. feltételezhetően ennek hatására – csökkenti, ill. megszüntetheti az IHU-t kísérő haematuriát, valamint pozitívan hat a csontosodásra is. A renalis káliumvesztés miatt fontos az egyidejű káliumpótlás, lehetőleg kálium-citrát formájában, mivel az önmagában is csökkentheti a káliumürítést (29, 46).

Saját gyakorlatunkban azoknak a betegeknek adunk thiazidot, akiknek az IHU miatt már kialakult vesekövességük, ill. az IHU mellett visszatérően izolált haematuriás epizódjaik vannak (40, 41). A kalciumürítés normalizálódása után a dózist megpróbáljuk felére, negyedére redukálni, ami esetenként elég az elért hypocalciuriás hatás fenntartására. Az állapot tartós rendeződése után a gyógyszert elhagyjuk. IHU-val összefüggő recidív kövesség, makroszkópos haematuriás attackok esetén a gyógyszer huzamos – néhány esetben akár évekig tartó – adásától sem láttunk számottevő mellékhatásokat. Leírták és magunk is megfigyeltük viszont a csontok ásványianyag-tartalmának javulását (növekedését) (37, 50).

Tartós kezelés esetén a káliumszint, húgysav, koleszterin és vér, ill. vizeletcukor ellenőrzése szükséges. Az egyes esetekben megfigyelt enyhe dyslipidaemia klinikai jelentősége még nem teljesen tisztázott (38).

A hypercalciuria speciális formái

E helyen az 1. táblázatban felsoroltak közül a differenciáldiagnosztikai vagy a patomechanizmus szempontjából érdekes kórképeket tárgyaljuk röviden.

Renalis tubularis acidosis (RTA)

Az I. (distális) típusú RTA-ban az acidosis fokozott kalcium- és foszfátürítéshez vezet a vizeletben. Ugyanakkor az acidosis következtében a citrátürítés alacsony. Ez a kedvezőtlen konstelláció a kezelt betegekben kalcium-foszfát, valamint kalcium-oxalát kicsapódáshoz vezet a vesében, vesekövességet és/vagy nephrocalcinosiszt okozva. Az alkáli terápia a nephrocalcinosis kialakulását megelőzheti, ill. a veseműködést stabilizálhatja. Az egyidejű hypokalaemia miatt előnyös a kálium-bikarbonát használata, mivel a nátrium-bikarbonát – a nátriumkomponens miatt – fokozhatja a kalciumvesztést.

Dent-féle betegség

*Örökletes X kromoszómához kötött vesekövesség
X kromoszómához kötött hypophosphataemia
hypercalciuriával*

Ezekben a speciális, egymást részben átfedő, nephrocalcinosishoz, ill. vesekövességhez vezető kórképekben az X kromoszóma Xp11.22 locusán elhelyezkedő mutációkat írtak le, melyek a C1CN5 kloridcsatorna kóros funkcióját okozzák. A Dent-féle betegségre alacsony mólsúlyú proteinuria, hypercalciuria, nephrocalcinosis, vesekövesség, rachitis és progresszív veseelégtelenség kialakulása jellemző. Az X-hez kötött hypophosphataemiában a csonteltérések állnak a klinikai kép középpontjában, a veseelégtelenség hiányzik vagy enyhébb. Az X-hez kötött, recesszív vesekövességben nincs csontelváltozás, és a veseműködés stabil. Eddig nem sikerült összefüggést kimutatni az egyes mutációk és a csatlakozó fenotípus között (25).

Bartter-szindróma

A Henle-kacs vastag felszálló szárán található furosemid szenzitív Na-K-2Cl kotranszporter (NKCC2) mutációja súlyos, hypokalaemiával járó hypochloraemiás metabolikus alkalosishoz vezet, melyet emelkedett reninszint, hyperaldosteronismus, valamint emelkedett prosztoglandin-E ürítés, ugyanakkor normális vérnyomás jellemez. A kalcium-visszafelvétel mintegy 20%-a ehhez a nefronszegelemhez kötődik. A nátriumtranszport zavara – az újszülöttkori furosemid kezeléshez hasonlóan – hypercalciuriához, ill. nephrocalcinosishoz vezet. Leírtak további transzportrendszereket érintő mutációkat, melyek a fentihez hasonló fenotípushoz vezetnek. Így a ROMK1 káliumcsatorna mutációját a súlyos, már születéskor manifestált Bartter-szindróma eseteiben mutatták ki. Itt az NKCC2 csatorna működéséhez szükséges párhuzamos kálium-exkréció zavart („recycling”), ami fenotípusát tekintve az NKCC2-mutációjától nem különböztethető kórfórmához vezet. Ezzel szemben az ún. Gitelman-szindrómában a thiazid szenzitív Na-Cl kotranszporter (NCCT) érintett. Ennek megfelelően – a thiazid hatásához hasonlóan – csökkent a kalciumürítés és magnéziumvesztés áll az előtérben (9, 28, 31).

Várható, hogy a molekuláris genetika fejlődésével az egyes örökletes, hypokalaemiával járó hypochloraemiás metabolikus alkalosist okozó kórképek kóreredete – a genetikai mutációtól a kóros fehérje produktumig – tisztázódik.

Ezáltal a mostani, klinikai képekre alapozott rendszerezést a genetikai alapú beosztás válthatja fel, mely az interneten keresztül általánosan hozzáférhető (16).

Prostaglandin-E hatás

A Bartter-tünetsoporra jellemző az emelkedett prosztoglandin-E ürítés, amely nagyrészt felelős azért, hogy a hyperreninaemiás hyperaldosteronismus ellenére a betegek vérnyomása normális (19). Exogén prosztoglandin-E infúziója újszülöttekben hypercalciuriához vezet, és furosemiddel kombinálva fokozza a nephrocalcinosis veszélyét (23).

Hyperthyreosis

A hyperthyreosishoz gyakran társul enyhe hypercalciuria, ugyanakkor a bélből történő kalciumfelszívódás inkább csökken. A kalciummobilizálás a csontátépülés közvetlen hormonális stimulálásának tudható be. Az oki kezelés mellett a tüneti kezelés béta-blokkolóval biztosítható (48).

Sarcoidosis és egyéb granulomatosus megbetegedések

A granulomatosus szövetekben a vesétől független, szabályozatlan calcitriol szintézis mehet végbé, ami hypercalciuriához, súlyos esetben hypercalcaemiához vezethet. Ebbe a körbe a sarcoidosison kívül a tbc, lepra, generalizált candidiasis, a Hodgkin-kór egyes formái tartoznak.

A sarcoidosisos esetek mintegy 20%-ához társul hypercalciuria, manifest hypercalcaemia lényegesen ritkább. Leírtak súlyos hypercalcaemiás epizódokat pleuralis effúzióval járó tbc kezelése kapcsán. A hypercalciuria terápójára glukokortikoidokat, chloroquint, ketokonazolt ajánlanak, melyek a calcitriol szintézist gátolják (45).

Juvenilis rheumatoid arthritis (JRA)

JRA-ban, a betegség aktív szakában fordul elő hypercalciuria, valamint esetenként társuló postglomerularis haematuria. Elsősorban az érintett ízületek környékén észlelhető csontresorptio és osteopenia. Sikeres kezelés esetén a kalciumürítés normalizálódik (33).

Furosemid kezelés

A furosemid a Henle-kacs vastag, felszálló szárában levő, furosemid szenzitív Na-K-2Cl kotranszporter (NKCC2) gátlásán keresztül fejti ki hatását. A Bartter-szindrómához hasonló mechanizmussal hypercalciuria alakulhat ki, ami elsősorban koraszülöttekben és fiatal csecsemőkben vezethet nephrocalcinosishoz. A meszesedés – amennyiben a noxa behatása megszűnik – reverzibilis lehet. Egyes esetekben azonban e tubularis sőt a glomerularis működés csökkenését és fokozatosán progresszív vesefunkció-romlást is megfigyelhetünk (10, 18).

Glukokortikoidok

Tartós szteroidkezelés fokozott kalciumürítéshez és osteoporosishoz vezethet. A mellékhatások csökkentésére régóta ajánlott az alternáló, másnaponta, reggel egy adagban alkalmazott szteroid. Újabb készítmény a deflazokort (DFZ), amelynek a hagyományos szteroidokhoz hasonló immunmoduláns szerepe van, ugyanakkor a prednizolonnál és a dexamethasonnál lényegesen kisebb a csontanyagcserere kifejtett hatása (12). A kalciumvesztés további csökkentésére javasolható a thiazid kezelés, ill. nagyobb gyermekekben az osteoblast működés serkentése nátrium-fluoriddal (22).

Immobilizáció, csonttörések

A gyors csontátépüléssel járó állapotokban – így gyermekekben vagy pl. Paget-kórban – az immobilizáció hypercalciuriához, ill. hypercalcaemiához vezethet (2). A hypercalciuria csökkentésére irányuló terápiás kísérlet thiaziddal manifest hypercalcaemia veszélyét rejti magában. Felnőttekben bifosfonátok adása bizonyult hatásosnak, gyermekekkel kapcsolatban nincsenek kontrollált terápiás tapasztalatok (44).

Köszönetnyilvánítás: A munka egyes részeinek alapját képező vizsgálatok az OTKA (T 022829), az ETT (511/96), az FKFP (1136/97), valamint a VW Alapítvány (1995–98) és a Semmelweis OTE 1997. évi kutatási pályázata támogatásával készültek.

IRODALOM: 1. Alon, U., Warady, B., Hellerstein, S.: Hypercalciuria in the frequency-dysuria syndrome of childhood. *J. Pediatr.*, 1990, 116, 103–105. – 2. Andrews, P. L., Rosenberg, A. R.: Renal consequences of immobilisation in children with fractured femurs. *Acta Paediatr. Scand.*, 1990, 79, 311–315. – 3. Asplin, J. R., Favus, M. J., Coe, F. L.: Nephrolithiasis. In: Brenner B. M. ed.: *The Kidney*. Saunders, Philadelphia, 1996, 1893–1935.

old. - 4. Bataille, P., Archard, J. M., Fournier, A. és mtsai: Diet, Vitamin D and vertebral mineral density in hypercalcaemic stone formers. *Kidney Int.*, 1991, 93, 1193-1195. - 5. Berezcky J., Szelid Z.: A hypercalcaemia előfordulása haematurias gyermekekben. *Orv. Hetil.*, 1986, 127, 1069-1070. - 6. Bianchi, G., Vezzoli, G., Cusi, D. és mtsai: Abnormal red cell calcium pump in patients with idiopathic hypercalcaemia. *N. Engl. J. Med.*, 1988, 319, 897-901. - 7. Bushinsky, D. A., Chabala, J. M., Levi-Setti, R.: Ion microprobe analysis of bone surface elements: effects of 1,25(OH)2D3. *Am. J. Physiol.*, 1989, 257 (Endocrinol. Metab. 20), E815-E822. - 8. Coe, F. L., Bushinsky, D. A.: Pathophysiology of hypercalcaemia. *Am. J. Physiol.*, 1984, 247, F1-F3. - 9. Derst, C., Konrad, M., Kockering, A. és mtsai: Mutations in the ROMK gene in antenatal Bartter syndrome are associated with impaired K⁺ channel function. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1997, 230, 641-645. - 10. Downing, G. J., Egelhoff, J. C., Daily, D. K. és mtsai: Kidney function in very low birth weight infants with furosemide-related renal calcifications at ages 1 to 2 years. *J. Pediatr.*, 1992, 120, 599-604. - 11. Ghazali, S., Barrat, T. M.: Urine calcium and magnesium excretion in children. *Arch. Dis. Child.*, 1974, 49, 97-101. - 12. Gobbi, M., Scudeletti, M.: Deflazacort in the treatment of haematologic disorders. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1993, 45 (Suppl. 1), S25-28. - 13. Harangi, F., Györke, Zs., Melegh, B.: Urinary Glycosaminoglycan excretion in healthy and stone-forming children. *Pediatr. Nephrol.*, 1996, 10, 555-558. - 14. Harangi F., Jászai V.: A hypercalcaemia típusának meghatározása gyermekkori izolált haematuriában. *Orv. Hetil.*, 1988, 129, 2309-2311. - 15. Hoyer, P. F., Reusz, G. S., Latta, K. és mtsai: Die Bedeutung der Sonografie für die Therapie der familiären hypophosphatämischen Vitamin D resistenten Rachitis. In: Gebhart, I., Hackeloer, B. J., Klingref, Seitz, K.: *Ultraschalldiagnostik* Springer Verlag., 1989, 439-441. old. - 16. *Internet-cím:* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/cgi-bin/SCIENCE-96/genelist> - 17. Karlen, J., Aperia, A., Zetterström, R.: Renal excretion of calcium and phosphate in preterm and term infants. *J. Pediatr.*, 1985, 106, 814-818. - 18. Karłowicz, M. G., Adelman, R. D.: Renal calcification in the first year of life. *Pediatr. Clin. North. Am.*, 1995, 42, 1397-1413. - 19. Kollmann E., Seyberth H. W., Sulyok E.: Kilencéves gyermek hyperprostaglandin-E szindrómája. *Orv. Hetil.*, 1990, 131, 303-306. - 20. Krieger, N. S., Stathopoulos, V. M., Bushinsky, D. A.: Increased sensitivity to 1,25(OH)2D3 in bone from genetic hypercalcaemic rats. *Am. J. Physiol.*, 1996, 271 (Cell. Physiol. 40), C130-135. - 21. Kruse, K., Kracht, U., Kruse, U.: Reference values for urinary calcium excretion and screening for hypercalcaemia in children and adolescents. *Eur. J. Pediatr.*, 1984, 143, 25-31. - 22. Kruse, K., Busse, M., Kracht és mtsai: Kalzium- und Knochenstoffwechselstörungen unter Glukokortikoid-Behandlung. *Monatsschr. Kinderheilkd.*, 1988, 136, 237-242. - 23. Leonardt, A., Timmermanns, G., Roth, B. és mtsai: Calcium homeostasis and hypercalcaemia in hyperprostaglandin E syndrome. *J. Pediatr.*, 1992, 120, 546-554. - 24. Lloyd, S. E., Pearce, S. H. S., Fischer, S. E. és mtsai: A common molecular basis for three inherited kidney stone diseases. *Nature*, 1996, 379, 445-449. - 25. Maierhofer, W. J., Gray, R. W., Cheung, H. S. és mtsai: Bone resorption stimulated by elevated serum 1,25(OH) vitamin D concentrations in healthy men *Kidney Int.*, 1983, 24, 555-560. - 26. Malluche, H. H., Tschöpe, W., Ritz, E. és mtsai: Abnormal bone histology in idiopathic hypercalcaemia. *J. Endocr. Metab.*, 1980, 50, 654-658. - 27. Méhes, K., Szelid, Zs.: Autosomal dominant inheritance of hypercalcaemia. *Eur. J. Pediatr.*, 1980, 133, 239-242. - 28. *International Collaborative Study Group for Bartter-like Syndromes:* Mutations in the gene encoding the inwardly-rectifying renal potassium channel, ROMK, cause the antenatal variant of

Bartter syndrome: evidence for genetic heterogeneity. *Hum. Mol. Genet.*, 1997, 6, 17-26. - 29. Osorio, A. V., Alon, U. S.: The relationship between urinary calcium, sodium and potassium excretion and the role of potassium in treating idiopathic hypercalcaemia. *Pediatrics*, 1997, 100, 675-681. - 30. Pak, C. Y. C., Britton, F., Peeterson, R. és mtsai: Ambulatory evaluation of nephrolithiasis: classification, clinical presentation and diagnostic criteria. *Am. J. Med.*, 1980, 69, 12-28. - 31. Pearce, S. H. S.: Straightening out the renal tubule: advances in the molecular basis of the inherited tubulopathies. *QJM.*, 1998, 91, 5-15. - 32. Perrone, H. C., Toporovski, J., Schor, N.: Urinary inhibitors of crystallization in children with hematuria and nephrolithiasis. *Pediatr. Nephrol.*, 1996, 10, 436-437. - 33. Reed, A. M., Haugen, M., Pachman és mtsai: The repair of osteopenia in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J. Pediatr.*, 1993, 122, 693-696. - 34. Reusz, G., Tulassay, T., Szabó, A. és mtsai: Studies on the urinary calcium excretion in children with haematuria of postglomerular origin: effects of the variation of dietary calcium and sodium intake. *Int. J. Pediatr. Nephrol.*, 1986, 7, 221-226. - 35. Reusz, G. S., Dobos, M., Byrd, D. és mtsai: urinary calcium and oxalate excretion in children. *Pediatr. Nephrol.*, 1995, 9, 39-44. - 36. Reusz, G. S., Dobos, M., Tulassay, T. és mtsai: Hydrochlorothiazide treatment of children with hypercalcaemia: effects and side effects. *Pediatr. Nephrol.*, 1993, 7, 699-702. - 37. Reusz, G. S., Dobos, M., Vásárhelyi, B. és mtsai: Sodium transport and bone mineral density in hypercalcaemia with thiazide treatment. *Pediatr. Nephrol.*, 1997, 12, 30-34. - 38. Reusz, Gy., Dobos, M., Tulassay, T. és mtsai: Lipoprotein frakciók változása hypercalcaemiás gyermekekben thiazid kezelés hatására. *Gyermekgyógyászat*, 1989, 40, 453-457. - 39. Reusz, Gy., Szabó, A.: Hypercalcaemia and postglomerular hematuria in children. (The effects of thiazide on calcium excretion, urine saturation with respect to calcium-hydrogenphosphate and hematuria). *Acta Paed. Hung.*, 1990, 30, 63-71. - 40. Reusz, Gy., Tulassay, T., Miltényi, M.: Differentiation of glomerular and non-glomerular haematuria. *Lancet*, 1988, II, 49-50. - 41. Reusz Gy., Tulassay T., Szabó, A. és mtsai: Hypothiazid hatásai hematurias, hypercalcaemiás gyermekekben. *Orv. Hetil.*, 1987, 128, 2359-2363. - 42. Reusz Gy., Tulassay T., Tausz I. és mtsai: A vizelettel ürített kalcium mennyiségének alakulása húgyúti haematurias betegekben. A diéta kalcium és nátrium tartalmának hatása. *Orv. Hetil.*, 1986, 127, 2549-2552. - 43. Roy, S., Stapleton, F. B., Noe, N. H. és mtsai: Haematuria preceding renal calculus formation in children with hypercalcaemia. *J. Pediatr.*, 1981, 99, 712-715. - 44. Ruml, L. A., Dubois, S. K., Roberts, M. L. és mtsai: Prevention of hypercalcaemia and stone-forming propensity during prolonged bedrest by alendronate. *J. Bone Miner. Res.*, 1995, 10, 655-662. - 45. Singer, F. R., Adams, J. S.: Abnormal calcium homeostasis in sarcoidosis. *N. Eng. J. Med.*, 1986, 315, 755-757. - 46. Stapleton, F. B., Noe, H. N., Jerkins, G. R. és mtsai: Urinary excretion of calcium following an oral calcium loading test in healthy children. *Pediatrics*, 1982, 69, 594-597. - 47. Stapleton, F. B.: Haematuria associated with hypercalcaemia and hyperuricosuria: a practical approach. *Pediatr. Nephrol.*, 1994, 8, 756-761. - 48. Sutton, R. A. L., Dirks, J. H.: Disturbances of calcium and magnesium metabolism. In: Brenner, B. M. (ed.): *The Kidney. Fifth Edition.* Saunders, Philadelphia, 1996, 1038-1085. old. - 49. Túri, S., Visy, Á., Vissy, M. és mtsai: Long-term follow-up of patients with persistent/recurrent, isolated haematuria: a Hungarian multicentre study. *Pediatr. Nephrol.*, 1989, 3, 235-239. - 50. Voskaki, I., Qadreh, A., Mengreli, S. H. és mtsai: Effect of hydrochlorothiazide on renal hypercalcaemia. *Child. Nephrol. Urol.*, 1996, 12, 6-9.

(Reusz György dr., Budapest, Bókay u. 53. 1083)

A Pluss, HIV pozitívokat és AIDS betegeket segélyező alapítvány azonnali, HIV/AIDS betegséggel, megelőzéssel kapcsolatos szakmai felvilágosítással és tanácsadással szolgál kórházak, klinikák, rendelőintézetek és orvosi rendelők részére.

Telefon: 06-20-349-449

A gyomor és a duodenum intramuralis haematómája: két eset ismertetése

Dibuz Margit dr., Szabó Tünde dr., Monoki Erzsébet dr., Nagymélykúti László dr., Illyés Márta dr., Varga Erika dr. és Csipő László dr.

Csongrád Megyei Önkormányzat, Területi Kórház, Szentes, Röntgen Osztály (osztályvezető főorvos: Monoki Erzsébet dr.)

A szerzők intramuralis duodenum- és gyomorhaematoma egy-egy esetét ismertetik. A két – 40, illetve 58 éves – férfi beteg krónikus pancreatitisben szenvedett. A duodenum intramuralis haematómája az alapbetegség akut exacerbációjára vezethető vissza, míg a gyomor elváltozásának kialakulásában a beteg megelőző szívinfarktus miatt szalicilát terápia szerepe is szóba jön. Az első esetben a feltételezett diagnózis duodenum obstrukciót okozó pancreas pseudocysta volt, míg a második beteg gyomorfallal haematómája submucosus tumor képét utánozta. A szerzők áttekintik a tápcsatorna intramuralis haematómáinak klinikai tüneteit és diagnosztikus megközelítését. Az irodalmi adatok alapján utalnak az etiológiára és a terápiás ajánlásokra.

Kulcsszavak: intramuralis duodenumhaematoma, intramuralis gyomorhaematoma

Intramural hematoma of the stomach and duodenum: report of two cases. Two cases of intramural hematoma arising in the duodenum and the stomach are reported. Both patients were male, aged 40 and 58 years, and suffered from chronic pancreatitis. Hematoma of the duodenal wall may have resulted from the acute exacerbation of the chronic pancreatitis in the first patient. As to the second case, continuous administration of Colfarit following myocardial infarction may have been causal to the gastric lesion. The initially suspected diagnosis in the first case, was pancreatic pseudocyst with obstruction of the duodenum while in the second case the gastric hematoma imitated a submucosus neoplastic process. The authors review clinical symptoms and therapeutic approaches of intramural hematomas of the proximal gastrointestinal tract. Literature data regarding etiology and therapy are presented.

Key words: intramural hematoma of the stomach, intramural hematoma of the duodenum

A duodenum intramuralis haematómáját (továbbiakban IDH) elsőként *McLaughlan* írta le 1838-ban egy boncolási lelet alapján. A típusos radiológiai jeleket elsőként *Felson* és *Levin* közölték 1954-ben, míg az első sonographiás leírás 1973-ban *Weilltől* származik (3, 4, 11). Az esetek több mint 70%-ában fedett hasi trauma következtében jön létre, többnyire gyermekekben, azok között is több mint a fele 10 évnél fiatalabb életkorban (8, 10, 16–18, 21, 26, 28, 30, 36, 38). Ennek oka az, hogy gyermekekben már kis trauma is elegendő IDH létrehozásához. A spontán előfordulást csaknem kizárólag felnőttekben észlelték. Leggyakoribb antikoagulált betegben, ritkább leukaemiában, vérzési rendellenességben: mint a Schönlein–Henoch-purpura, idiopathiás thrombocytopenia, anaphylactoid purpura, haemophilia (3, 5, 6, 8, 11, 13, 22, 29, 32) és periarteritis (11). Oka lehet még a pancreas neoplasiás vagy gyulladós elváltozása, ectopiás pancreas (2–4, 11, 12, 24, 29, 35) és a duodenumfal iatrogén sérülése. Endoscopos vizsgálatok kapcsán leírták vérző fekély sclerotherapiájának szövődményeként (31, 33), ERCP után (27) és vékonybél-biopsziát követően (37, 39).

A gyomor intramuralis haematómájáról (továbbiakban IGH) csak néhány közleményben számoltak be,

elsőként *Grossman* írta le egy haemophiliás betegben 1965-ben (7, 9, 34). Előfordulása rendkívül ritka. Észlelték haemophiliás betegben (7, 14, 15, 25, 34), vérző benignus fekély (34), akut pancreatitis (20) és antikoaguláns terápia (9) szövődményeként, idiopathiás myelofibrosisban (23), az art. gastrica atheroscleroticus aneurysmájából (19) és iatrogén úton gastrostomás katéter következtében (7).

Közleményünkben a ritka intramuralis duodenum- és gyomorhaematoma egy-egy esetét mutatjuk be, egyúttal áttekintjük az idevonatkozó irodalmat, a betegség klinikumát, diagnózisát és a terápiát.

Esetbemutató

1. eset

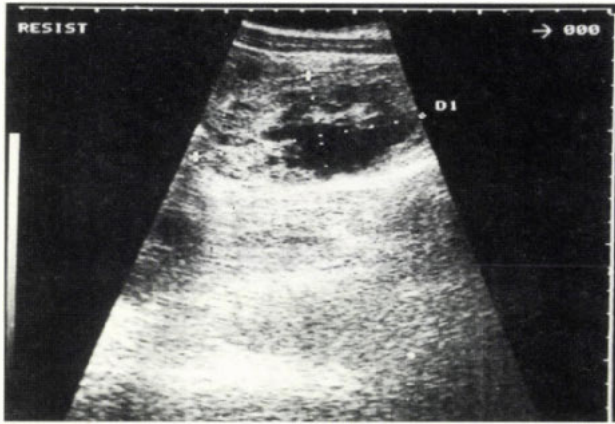
A 40 éves férfit 1991. május 31-én mentő szállította ügyeletben sebészeti osztályra. Krónikus alkoholfogyasztása ismert. 4 nap óta egyre fokozódó görcsös epigastriális fájdalomról panaszkodik, többször hányt, hidegrázása volt.

Felvételek: az epigastrium feszes, fájdalmas, a köldöktől jobbra és kissé proximálisan kb. női ökölnyi tömört resistentia volt tapintható.

Laboratóriumi leletek: se. amiláz: 7500 U/l, We: 30 mm/h, fvs: 17 600 g/l. Vizelet: ubg: cseresznyepiros, bilirubin: +, acetone: ++, alb.: tejszerű, üledék: nyákos, hialin- és szemcsés cilinderek. Egyéb laboratóriumi lelete a normálértéken belül volt.

Hasi UH: a pancreas végig szélesebb, csökkent echogenitása, a pancreasvezeték tágult. A pancreasfejjel alatt, közel a máj-

Rövidítések: IDH = intramuralis duodenumhaematoma; IGH = intramuralis gyomorhaematoma



1. ábra: 1. eset UH-képe: inhomogén cystosus képlet az epigastriumban



3. ábra: Boncolási kép a duodenumhaematomával



2. ábra: 1. eset gyomor röntgenképe: a teljes duodenumobstructio

szélhez egy 9 × 5 cm-es, részben cystosus, részben szolid képlet látható. Vélemény: Pseudocysta. (1. ábra) Mellkas-rtg: negatív. Nativ has-rtg: a gyomorban nagy mennyiségű residuum van. Ennek leszívása után gastrografinos passage: a gyomorban kóros nem látható, de postbulbarisan a duodenum lumene teljesen beszűkült, várakozás után sem jut át rajta a kontrasztanyag, teljes obstructio képe látható (2. ábra). Vélemény: Pancreasfolyamat?

Terápia: Mandokef, Brulamycin, Klion, Histodil, Paxirasol, Atropin, Calcimusc, Isuprel, Doburex. Másnap zavarttá vált, Heminevrines infúziót kapott. Hasi státusa változatlan. Légzési nehezítettség lépett fel, majd szívmegállás. Sikeres resuscitatio után az intenzív osztályra helyezték át, ahol állapota tovább romlott és néhány óra múlva meghalt. Boncolásnál a pancreasban krónikus pancreatitis jeleit, emellett a pancreas fejben egy 2 cm-es pseudocystát észleltek, ami betört a duodenumfalba és intramuralis duodenumhaematomát okozott (3. ábra). A halál közvetlen oka tüdőembolia volt.

2. eset

Az 58 éves férfi anamnézisében 1995 szeptemberében hátsó fali szívinfarktus szerepel, ami miatt azóta Colfarit-terápiában részesül, és rendszeres ellenőrzés alatt áll. Hypertóniája, hepato-splenomegáliája azelőtt is ismert volt. Bevallása szerint alkoholt rendszeresen fogyasztott szívinfarktusaig, azóta az alkoholfogyasztást tagadja. Gyógyszerei: Nitromint-retard, Colfarit, Minipress, Corinfar.

1996 decemberében került ismételt felvételre a belgyógyászati osztályra. Három hete érezte magát betegnek, étvágytalan volt, ez idő alatt 6 kg-ot fogyott, állandó epigastriális fájdalom volt, ami evés után fokozódott. Többször volt epés jellegű hányása. Széklete normális színű volt. Fekve fulladt, egyébként mellkasi panasz nem volt. Gyengének érezte magát.

Felvételkor: kielégítő állapotban lévő, sovány férfi beteg, arrhythmias szív működés, az epigastriumban nagy, kemény, fájdalommentes resistencia volt észlelhető. Ts: 67 kg. EKG: sinusrhythmus, amelyet ríkán azonos gócu VES szakít meg, ép ingervezetés, kp. állású R tengely, III AVF, QS-komplexus, ie. vonalban lévő ST-szakaszok, T1 poz., T2-3 neg.

Leleteiből: Vizelet: neg., We: 42 mm/h, Ht: 38-36-30,5-45,9%, Hb: 122-112-91-143 g/l, vérnyomás: 140/190-110/80 Hgmm. Fvs: 15 500-11 800-8 800-16 400. Thr: 451-392-572-517 G/l. Qualitativ vérkép: Se: 80%, Ly: 20%. Se amiláz: 183 U/l, vizelet amiláz: 1 692 U/l, egyéb laboratóriumi lelete a normálértéken belül.

Mellkas-rtg: jobb oldalon a basison spárgavékony atelectasia, egyébként negatív. **Hasi UH:** A gyomornak megfelelően 10 cm átmérőjű „kokárda”-jel látható, kevés szabad hasi folyadék (4. ábra). Oesophago-gastro-duodenosopia: a gyomor vaskosabb redőzetű, benne kevés fehér secretum, a corpus alsó harmadában a nagygyömbületi oldalon egy 5 cm nagyságú, kissé hyperaemiás, vaskosabb, merevebb nyálkahártyával fedett polypoid jellegű bedomborodás, amiből biopsiás mintavétel történik. Neoplasmára gyanús. Pylorus, bulbus eltérés nélkül. **Szövetten:** Gastritis chronica polyposa. Atypiára vagy malignitásra nincs támpont. **Gyomor rtg-vizsgálat:** A nyelés akadálytalan. A corpus nagygyömbületi oldalán kb. 14-15 cm hosszú, éles szélű impresszió látszik, amely a lument csaknem ujjnyi szélességűre beszűkíti (5. ábra). Nem lehet egyértelműen eldön-

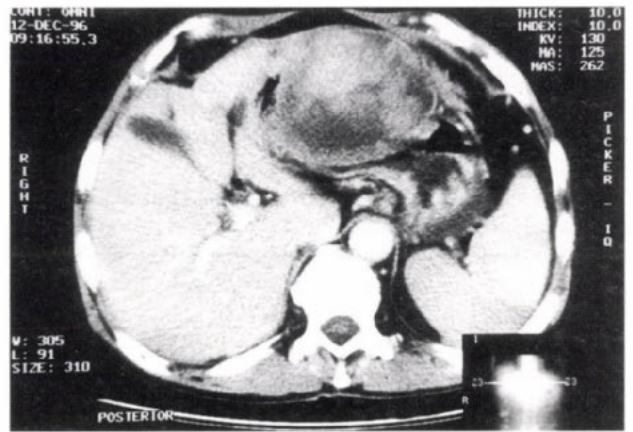


4. ábra: 2. eset UH-képe: nagy inhomogén cystosus képlet az epigastriumban



5. ábra: 2. eset gyomor-röntgenképe: a gyomor corpusán nagy, éles szélű benyomat, a gyomor corpusának nagygyömbületi kontúrja nem ábrázolódik

teni, hogy külső impressio vagy gyomor eredetű elváltozás okozza ezt. Az ürítés akadálytalan, jó ütemű. *CT-vizsgálat:* a gyomor corpusának nagygyömbületi oldalán az elülső falon részben a gyomor lumene felé, részben előre, az elülső hasfal felé terjedő, élesen határolt, inhomogén, vegyes densitású lágyrészárnyék látható (6. ábra), ami a gyomor lumenét jelentősen összenyomja, de nagyobb része a gyomron kívül van, lefelé egészen a pancreas alsó szintjéig ér. Legvalószínűbb egy sub-



6. ábra: 2. eset CT-képe: nagy, inhomogén, vegyes densitású képlet a gyomor corpusának megfelelően, amely bedomborodik a gyomor lumenébe, a lument jelentősen összenyomja, de a gyomor kontúrjától ki is emelkedik, kitölti az elülső hasfal mögötti teret

mucosus vagy intramuralis gyomortumor, ami a szerkezet alapján lehet leiomyoma, kevésbé valószínű a pancreasból való kiindulás. Ez az elváltozás összességében $8 \times 9 \times 12$ cm-es, mindentől jól körülhatárolt, környezeti infiltratio nincs. Adenomegalia nem látható.

A beteget a sebészeti osztályra helyezték át tumor ventriculi diagnózissal. *Műtét:* A peritoneum megnyitása után a hasürben alvadt, savós vért találtak. A gyomor nagygyömbületi oldalán a gyomor falban a nyálkahártya és a seromuscularis réteg között hatalmas haematoma van, amely kis területen megnyílt, és a hasüregbe innen jutott ki a vér. A gyomor hátsó fala a pancreas testre letapadt, itt kb. női ökölnyi tömött tapintatú resistencia érzelhető, amelyről tapintással nem lehet eldönteni, hogy tumoros vagy gyulladásos, cystosus elváltozásról van-e szó. A csepleszben lévő vénák hatalmasan kitégultak, portális hypertoniát jelezve. A haematomát a gyomor falából kiürítették, üregébe draint helyeztek, és a seromuscularis réteget néhány öltéssel a helyére rögzítették.

Kontroll CT-vizsgálat: A gyomor nagygyömbületi oldalán, az elülső falon az előző elváltozás maradványaként egy $6 \times 5 \times 4$ cm-es jól körülhatárolt képlet látható, amiben folyadékívó van, továbbra is intramuralis elhelyezkedésű. A pancreasfej kicsit szélesebb, a pancreasvezeték kicsit tágabb. A pancreas-farokban néhány apró hypodens terület, a feji részen néhány pontszerű meszesedés. Szabad hasi folyadék nincs. A pancreas képe krónikus pancreatitisre utal. A további kontroll hasi UH- és CT-vizsgálatok a gyomorfali haematomamaradvány fokozatos megkisebbedését, majd teljes eltűnését mutatják. Maradványjelű a gyomor fal egy kis körülírt megvastagodása észlelhető.

A beteg eseménytelen postoperatív időszak után panaszmentesen távozott otthonába. Kiíró dg.: Haematoma parietis ventriculi. Pancreatitis chr. Lap. expl. Haematoma evacuatio. Az ambuláns ellenőrző vizsgálatok alkalmával a beteg továbbra is panaszmentes volt, eredeti testtömegét visszanyerte.

Megbeszélés

Etiológia

A gyomor és duodenum intramuralis haematomája rendkívül ritka, gyakoribb a gastrointestinalis traktus más helyein. A pancreatitis talaján létrejött IDH etiológiája nem ismert, kialakulását illetően több elképzelés is van. Leggyakrabban a duodenum második és harmadik szakaszán fordul elő, többnyire a Vater-papilla alatt kezdődően, amit a duodenum vérellátásával ma-

gyarádznak (2). Ha a pancreatogen gyulladási folyamatok a pancreaticoduodenalis árkád thrombosisát okozzák, a duodenum transmuralis elhalása jöhet létre (2). Van *Spreeuwel és mtsai* szerint pancreatitis esetén a pancreaszímegek a duodenumfal ereinek necrosisát okozzák, és ez lehet a ruptura előstádiuma (35). Egyesek szerint a duodenumfalban lévő ectopiás pancreaszövet gyulladása lenne az ok, amit alátámasztana az, hogy nagy boncolási anyagban 2%-ban találtak a duodenumfalban ectopiás pancreaszímeteket, de hogy ezek az IDH patogenezisében valóban szerepet játszanának, egy esetben sem sikerült megerősíteni (4, 12, 35).

Az IGH-t a közölt esetek alapján észlelték coagulopathia, trauma, pancreatitis, műszeres beavatkozás, vérző benignusfekély és antikoaguláns terápia szövődményeként, az a. gastrica atheroscleroticus aneurysmájából spontán keletkezve, de a szerzők közleményeikben a kis esetszám miatt az entitás rendkívüli ritkaságát hangsúlyozzák.

Tünetek

IDH-nál a leggyakoribb klinikai jel a *fájdalom*, ami gyakran colicaszerű, lokalizálódhat az epigastriumra, vagy a jobb felhasra, de kisugározhat a has egész területére is. A *haematemesis és/vagy melaena* gyakori, és lehet a fő panasz. A felső intestinalis obstrució miatti ismétlődő és nagy mennyiségű *hányás* dehidratiót, metabolikus alkalosist okozhat. A *leukocytosis* szinte kivétel nélkül észlelhető, az *anaemia* mérsékelt fokú, de hiányozhat is. Kísérheti a se. amiláz és a se. bilirubin emelkedése (4, 8, 11, 17).

A tünetek a folyamat kialakulásának gyorsaságától és a vérzés mennyiségétől függenek. Az obstrució tünetei, mint a hányinger, hányás és a colicaszerű fájdalom általában a haematoma gyors növekedése esetén mutatkoznak, de az esetek közel felében a tünetek fokozatosan alakulnak ki (8). A duodenum ischaemiája gyakran kialakul pancreatitisese betegekben, de ez többnyire nem kerül felismerésre, mert a gyulladás lezajlásával az ischaemiás jelek is eltűnnek, és a korán bevezetett parenteralis táplálással, a gyomorszondán a gyomorresiduum folyamatos leszívásával az esetleges obstrució tünetek is fedve maradnak (2). Közlemények számolnak be arról, hogy a különböző okok miatt létrejött intramuralis duodenumhaematoma esetében akut pancreatitis és mechanicus icterus alakult ki az obstrució és az epepassage-zavar miatt (13, 31, 33, 37, 39).

IGH-nál (9, 14, 34) a leggyakoribb panasz a több nap óta meglévő, fokozódó *hasi fájdalom*, ami kiterjedhet az egész epigastriumra, vagy csak a has bal felső quadransára lokalizálódva, kisugározhat a hátba, lehet állandó jellegű, de intermittáló görcsszerű is. Kísérheti *korai jóllakottság* érzése, gyakori a *hányinger*, *hányás*. A *haematemesis és melaena* ritka. A tüneteket befolyásolja a vérzés mennyisége, intenzitása, akut has képét hozza létre a gyomorfallal rupturája, a vér szabad hasüregbe kerülése.

Diagnózis

IDH esetében: *fizikális vizsgálattal* az epigastriumban kemény, rugalmas, tömött resistentia tapintható. Az *UH* jellegzetes képet mutat: a pancreasfejnek megfelelően

részben echomentes, részben belső echókat tartalmazó, enyhén „C” alakú cystosus képlet látható. Emellett jellegzetes a „kokárda”-jel, vagyis a megvastagodott bél-fal – 5 mm-nél szélesebb – echoszegény gyűrűként ábrázolódik az echodús beszűkült centrum körül. Ezen a szakaszon a peristaltica hiányzik, felette a lumen tágult (3, 22, 25, 32). *Natív has-rtg*: a gyomorban jelentős residuum van. *Gyomor rtg-vizsgálat*: a gyomor tágult, postbulbarisan a duodenum lumene beszűkült, az ürülés elhúzódó, passage-zavar, obstrució képe látható. A fali haematomának megfelelően jellegzetes tünetként írják le a „thumb prints sign”-t, vagyis a duodenum kontúrján az ujjbenyomatszerű telődési hiányokat, a „coiled spring sign”-t, a redők spirálrugószerű összenyomottságát, a „stacked coin sign”-t, a pénzhalomszerű redőképet és a „picked fence” jelet, vagyis az intramuralis vérgyülem szűkíti a lument, az ép mucosát a redőkbe nyomja, a külső kontúron körkörös benyomatok és spiculumok láthatók (5, 6, 8, 11, 22, 38). *Endoscopia*: a műszerrel a szűkületen általában nem lehet átjutni, a szűkületig a nyálkahártya megítélhető, általában sötétvörösen elszíneződött, livid, oedemás, esetenként a megvastagodott, bedomborodó redőkön különböző nagyságú, részben összefolyó epitheldefectusok láthatók. Egyéb obstruciót okozó elváltozás kizárható (8, 11, 22, 31). *CT*: a beszűkült lumen körüli élesen határolt körkörös kiszélesedés a bél-fali haematomának felel meg és densitása vérnek megfelelő (60 körüli HU). A CT kíméletes és gyors vizsgálat, jellegzetes képet ad (22, 25, 29, 32, 33). Az *MR-vizsgálat* egy alacsony jelintenzitású centrális rész körül magas jelintenzitású udvart mutat, amit ismét alacsony jelintenzitású szegély vesz körül (21).

IGH-nál (7, 9, 14, 15, 19, 20, 23, 25, 34): *fizikális vizsgálattal* az epigastriumban és a has bal felső quadransában kemény, rugalmas kitöltöttség tapintható, mérsékelt nyomásérzékenységgel. *UH*: a resistentiának megfelelően részben folyadék tartalmú, részben szolid részeket tartalmazó cystosus képlet ábrázolódik, ami a gyomorfallal szoros kapcsolatot mutat. Esetenként kevés szabad hasi folyadék is észlelhető. *Gyomor rtg-vizsgálat*: a gyomor lumene benyomott, a redőzet eltűnt, a nyálkahártyaképek elsimult. *CT*: vegyes, de zömmel magasabb densitású, élesen határolt, inhomogén képletet mutat a gyomorfallal megfelelően, ami bedomborodik a lumenbe, kifelé is előbolyosítja a kontúr, kitöltheti a gyomor körüli teret, de a gyomortól nem különíthető el. Az *MR* a T1 és T2 súlyozott képeken vérzésnek megfelelő magas jelintenzitású terimét mutat a gyomorfallal megfelelően, amelyet a T2-es felvételen alacsony jelintenzitású udvar vesz körül.

A haematoma körkörös és hosszirányban is növekszik, maximális nagyságát a vérzés intenzitásától függően elérheti néhány óra alatt, de lehet ez az idő akár 15 nap is. A folyamatos UH-monitorizálással a haematoma képe is változik, a szolid komponens folyamatosan csökken a folyadék tartalom javára. Ha a szolid komponens a domináló, tumor képét utánozhatja (34).

Terápia

A terápiát illetően a legtöbb szerző hangsúlyozza, hogy a legfontosabb a korán bevezetett parenteralis táplálás, a folyadék- és elektrolit-háztartás rendezése, ha szükség-

ges, transzfúzió adása, a beteg gondos megfigyelése. Az esetek jelentős részében konzervatív terápiára a beteg meggyógyul. Műtétre általában akkor kerül sor, ha a haematoma nagysága 14 nap után sem csökken, ruptura, vagy fenyegető ruptura esetén, vagy ha peritonitis, retroperitonealis gyulladás tünetei mutatkoznak. Szövődménymentes esetben elég a haematoma kiürítése, drenálása. Ruptura esetén akut műtéti beavatkozásra van szükség (1, 4, 6, 8, 11, 13, 16, 24, 26, 30).

Összegzés

Az első esetként bemutatott betegünk akut hasi tünetekkel került felvételre. Krónikus alkoholfogyasztása, idült pancreatitis ismert volt. A nagyon gyorsan progresszív állapotrosszabbodás miatt műtétre nem kerülhetett sor, a beteg az intenzív terápia ellenére a tervezett műtét előtt meghalt. Az akutan elvégzett vizsgálatok a gyomor ürülési zavarát, duodenum obstrukcióját, akut pancreatitist, a pancreasfejen pseudocystát jeleztek. Az intramuralis duodenumhaematomát csak a boncolás mutatta ki. A második betegünk esetében a tünetek lassan alakultak ki, akut hasi tünetek nem voltak, a beteg nem volt elesett állapotban. Az elvégzett vizsgálatok (UH, gyomor-rtg, endoszkópia, CT) benignus submucosus tumor képét mutatták, a haematomát a műtét fedte fel. A műtét alkalmával a haematomát kiürítették és a krónikus pancreatitis jeleit észlelték. A gyomor intramuralis haematomájának kialakulásában szerepet játszhatott a krónikus pancreatitis akut exacerbatiója mellett a lezajlott szívinfarktus miatt beállított Colfarit-terápia is.

Köszönetnyilvánítás: Köszönetet mondunk kórházunk sebészeti osztályának a klinikai és műtéti adatok átengedéséért, a patológiai osztálynak a boncolási képekért, Szélpál Istvánnak a fotók elkészítéséért.

IRODALOM: 1. Alberghina, A., Goi, M., Ibba, F. és mtsai: Ematoma intramurale del duodeno. Diagnosi e terapia. *Minerva Chir.*, 1990, 45, 111-116. - 2. Archer, S., Levitt, S., Drury, P.: Duodenal necrosis and intramural haematoma complicating acute pancreatitis. *Aust. N. Z. J. Surg.*, 1991, 61, 542-544. - 3. Aufschneider, M.: Sonographische Aspekte der intramuralen Duodenalblutung. *Fortschr. Röntgenstr.*, 1982, 137, 91-94. - 4. Aufschneider, M., Müller, I., Bodner, E.: Das intramurale Duodenalhämatom. Eine seltene Komplikation bei Pancreatitis. *Chirurg.*, 1982, 53, 652-654. - 5. Azizkhan, R., Piepgrass, W., Wilhelm, M. C.: Anticoagulant-Induced Hematomas of the Small Intestine. *South. Med. J.*, 1982, 75, 242-244. - 6. Birns, M. T., Katon, R. M., Keller, F.: Intramural Hematoma of the Small Intestine Presenting with Major Upper Gastrointestinal Hemorrhage. Case Report and Review of the Literature. *Gastroenterology*, 1979, 77, 1094-1100. - 7. Bisset, R. A. L., Gupta, S. C., Zammit-Maempel, I.: Case Report: Radiographic and Ultrasound Appearances of an Intramural Haematoma of the Pylorus. *Clin. Radiol.*, 1988, 39, 316-318. - 8. Bühler, H., Aenishänslin, H. W., Schmid, M.: Intramurale Hämatome des Duodenum. *Schweiz. Rundschau Med. (Praxis)*, 1981, 70, 2094-2097. - 9. Durward, Q. J., Cohen, M. M., Naiman, S. C.: Intramural hematoma of the Gastric Cardia. *Am. J. Gastroenterol.*, 1979, 71, 301-305. - 10. Fasolini, F., Lichtenhahn, P., Aeberhard, P.: Intramural Duodenalhämatom nach stumpfen Bauchtrauma im Kindesalter. Fallbeschreibung. *Helv. chir. Acta*, 1993/94, 60, 823-826. - 11. Fingerhut, A., Rouffer, F., Eugene, C. és mtsai: Nontraumatic Intramural Hematoma of the Duodenum. Report of 4 Cases and Review of the Literature. *Digestion*, 1983, 26, 231-235. - 12. Giraud, R. M. A., Berzin, S., Shein, D. M. S.: Acute relapsing pancreatitis complicated by ruptured intramural

duodenal haematoma. *J. R. Coll. Surg. Edinb.*, 1986, 31, 247-249. - 13. Glassman, M. S., Rodrigues, R., Bussel, J. és mtsai: Acute Obstructive Pancreatitis Secondary to a Duodenal Hematoma. Case Report. *Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 1988, 7, 619-621. - 14. Gordon, R. A., d'Avignon, M. B., Storch, A. E. és mtsai: Intramural Gastric Hematoma in a Hemophilic with an Inhibitor. *Pediatrics*, 1981, 67, 417-419. - 15. Griffin, P. H., Chopra, S.: Spontaneous Intramural Gastric Hematoma: A Unique Presentation for Hemophilia. *Am. J. Gastroenterol.*, 1985, 80, 430-433. - 16. Jewett, T. C., Caldarola, V., Karp, M. P. és mtsai: Intramural Hematoma of the Duodenum. *Arch. Surg.*, 1988, 123, 54-58. - 17. Klausner, J. M., Merhav, A., Lelcuck, S. és mtsai: Intramural haematoma of the duodenum following blunt abdominal injury-the place for conservative treatment. *Injury*, 1986, 17, 131-132. - 18. Kleinman, P. K., Brill, P. W., Winchester, P.: Resolving duodenal-jejunal hematoma in abused children. *Radiology*, 1986, 160, 747-750. - 19. Langlois, N. E. I., Miller, I. D.: Intramural Gastric Hematoma Originating from an Atherosclerotic Aneurysm of a Gastric Artery. (letter) *Am. J. Gastroenterol.*, 1993, 88, 613-614. - 20. Lloyd, T. V., Johnson, J. C.: Intramural Gastric Hematoma Secondary to Splenic Rupture. *South. Med. J.*, 1980, 73, 1675-1676. - 21. Martin, B., Mulopulos, G. P., Butler, H. E.: MR Imaging of Intramural Duodenal Hematoma Case Report. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 1986, 10, 1042-1043. - 22. Meier, R., Wyss-Meier, H., Jubin, E. és mtsai: Intramurale Hämatome des Duodenum als Komplikation bei Anticoagulation. Diagnostik und Therapie. *Schweiz. Rundschau Med. (Praxis)*, 1990, 79, 517-520. - 23. Melato, M., Falconieri, G., Manconi, R. és mtsai: Intramural gastric hematoma and hemoperitoneum occurring in a patient affected by idiopathic myelofibrosis. (letter) *Hum. Pathol.*, 1980, 11, 301-302. - 24. Merabet, S. E., Mouffok, M. H., Dion-Voirin, E.: Hématome intra-mural du duodenum consécutif à une pancréatite aiguë. Aspect scanographique d'un cas. *J. Radiol.*, 1993, 74, 435-437. - 25. Morimoto, K., Hashimoto, T., Choi, S. és mtsai: Ultrasonographic Evaluation of Intramural Gastric and Duodenal Hematoma in Hemophiliacs. Case Report. *J. Clin. Ultrasound*, 1988, 16, 108-113. - 26. Nielsen, I. M.: Intramural haematoma of the duodenum treated conservatively. Report of a case. *Act. Chir. Scand.*, 1980, 146, 303-305. - 27. Patel, R., Shaps, J.: Intramural hematoma a complication of ERCP. (letter) *Gastrointest. Endosc.*, 1982, 28, 218-219. - 28. Penkov I., Hétevényi A., Pályi M.: Traumás eredetű intramurális duodenum haematoma. *Magy. Traumatol. Orthop. Helyreállító Seb.*, 1976, 19, 296-300. - 29. Plojoux, O., Hauser, H., Wettstein, P.: Computed Tomography of Intramural Hematoma of the Small Intestine. A Report of 3 Cases. *Radiology*, 1982, 144, 559-561. - 30. Popp, W.: Das Intramurale Duodenalhämatom bei Kindern. *Zentralbl. Chir.*, 1987, 112, 242-245. - 31. Rohrer, B., Schreiner, J., Lehnert, P. és mtsai: Gastrointestinal Intramural Hematoma, a Complication of Endoscopic Injection Methods for Bleeding Peptic Ulcers: a Case Series. *Endoscopy*, 1994, 26, 617-621. - 32. Rupprecht, H. J., Braun, B., Neher, M. és mtsai: Darmwandblutung während Anticoagulantientherapie. Diagnose durch Sonographie und Computertomographie. *Dtsch. Med. Wschr.*, 1984, 109, 1686-1688. - 33. Sadry, F., Hauser, H.: Fatal pancreatitis Secondary to Iatrogenic Intramural Duodenal Hematoma: A case Report and Review of the Literature. *Gastrointest. Radiol.*, 1990, 15, 296-298. - 34. Sheward, S. E., Davis, M., Amparo, E. G. és mtsai: Intramural Hemorrhage Simulating Gastric Neoplasm. *Gastrointest. Radiol.*, 1988, 13, 102-104. - 35. Spreuwel, J. P., Gorp, L. H. M., Bast, T. J. és mtsai: Intramural hematoma of the Duodenum in a Patient with Chronic Pancreatitis. Case Report. *Endoscopy*, 1981, 13, 246-248. - 36. Touloukian, R. J.: Protocol for the Nonoperative Treatment of Obstructing Intramural Duodenal Hematoma During Childhood. *Am. J. Surg.*, 1983, 145, 330-334. - 37. Wärngård, O., Stenhammar, L., Ascher, H. és mtsai: Small bowel biopsy in Swedish paediatric clinics. Short communication. *Acta Pediatr.*, 1996, 85, 240-241. - 38. Voss, M., Bass, D. H.: Traumatic duodenal haematoma in children. *Injury*, 1994, 25, 227-230. - 39. Zinelis, S. A., Hershenson, L. M., Ennis, M. F. és mtsai: Intramural Duodenal Hematoma following Upper Gastrointestinal Endoscopic Biopsy. *Dig. Dis. Sci.*, 1989, 34, 289-291.

(Dibuz Margit dr., Szentes, Kossuth u. 12. 1/5. 6600)

Tardyferon®

Quiz

Emlékszik?
VAS + FOLSAV
EGY TABLETTÁBAN

És most?
13 + 1 KÉRDÉS
EGY TABLETTÁRÓL

Tardyferon - Fol®

Egyszerű választás:

1.) Hány mg elemi vasnak felel meg a Tardyferon draszté 256,3 mg vasszulfát tartalma?

- a.) 60 mg-nak
b.) 100 mg-nak
c.) 80 mg-nak

2.) Hol történik a legnagyobb mértékű vasszívódás a bélrendszerben?

- a.) gyomorban
b.) vékonybél felső szakaszában
c.) vékonybél alsó szakaszában

3.) Melyik fehérje szállítja a plazmában a vasat?

- a.) transferrin
b.) apoferritin
c.) hemosziderin

4.) Melyik vasion szívódik fel jobban a gastrointestinalis tractusból?

- a.) Fe²⁺
b.) Fe³⁺

5.) Miben különbözik a Tardyferon draszté a Tardyferon Fol retard draszté -tól?

- a.) több vasat tartalmaz
b.) több mucoproteint tartalmaz
c.) 0,35 mg folsavat is tartalmaz

6.) Mi a haematologiai következménye a súlyos vashiánynak?

- a.) hypochrom-microcyter anaemia
b.) megaloblastos anaemia
c.) sarlósejtes anaemia

7.) Hogyan kell adagolni a Tardyferon draszté-t vashiányban szenvedő felnőtt betegek részére?

- a.) 3x1 draszté naponta
b.) 2x1 draszté naponta
c.) 1x1 draszté naponta

8.) Hány mg vasat hasznosít a szervezet naponta egy 10 mg vasat tartalmazó étrendből?

- a.) kb. 1 mg-ot
 b.) kb. 4 mg-ot
 c.) kb. 5 mg-ot

9.) A vaspótlásról szóló szakirodalmak és a WHO milyen hatóanyagformát tartanak a legalkalmasabbnak vashiány kezelésére?

- a.) ferrum-hydroxydatum
 b.) ferrosulfuricum
 c.) ferrosulfuricum gluconicum

Többszörös választás

10.) Melyek a kezdődő vashiányra utaló tünetek?

- a.) fáradékonyság
 b.) terhelési palpitatio
 c.) körmök töredezése

11.) Kinek ajánlható elsősorban a Tardyferon Fol retard draszté alkalmazása?

- a.) vashiányos terhesek részére
 b.) folsavhiánnyal járó vashiányos anaemiában szenvedő betegek részére
 c.) megaloblastos anaemia

12.) Milyen okok vezethetnek felnőttekben vashiány kialakulásához?

- a.) malabsorptio
 b.) graviditás
 c.) gastrointestinalis tractusba történő vérvesztés

13.) Melyek a súlyos anaemia klinikai manifesztációi?

- a.) fejfájás, szédülés
 b.) pagophagia
 c.) glossitis, cheilosis

13+1.) Mi a szerepe a Tardyferon draszté-ban lévő mucoprotein segédanyagoknak?

- a.) csökkenti a pepticus aktivitást, és védi a bélnyálkahártyát a vas-szulfát esetleges irritáló hatásától
 b.) helyreállítja a felgyorsult bélperisztaltikát
 c.) javul a vas felszívódása

A kérdéssorra a válaszokat az alábbi címre várjuk:

Richter Gedeon Rt., Termék-marketing Osztály
Pethes Zsuzsanna termékfelelős Budapest, 1045 Pf. 27.
Beküldési határidő: 1999. január 29.

A válaszok beküldői közül a 20 legmagasabb pontszámot elért megfejtőt vacsorára hívjuk meg, ahol közjegyző jelenlétében 1 db 100 000 Ft-os utalványt sorsolunk ki. A vacsorán résztvevőket levélben értesítjük.



Pierre Fabre Médicament,
Franciaország



RICHTER GEDEON RT.

Belgyógyászat

37 éves beteg myalgiaival, arthralgiaival, pseudovasculitissal és palpitióval. Schimpf, R. és mtsai (Medizinische Universitätsklinik und Poliklinik, Neurologische Universitätsklinik und Poliklinik Bonn): *Internist*, 1998, 39, 974.

37 éves férfi heveny fájdalmasról panaszkodott az alszáraiban, amelyek 3 óra múlva a combjaira is átterjedtek. A magas CK, CK-MB, CRP és a subfebrilitas miatt myositisre gondoltak és analgetikum mellé corticosteroidot is adtak. Állapota gyorsan javult.

Egy hónap múlva a térd- és bokaízületei fájnak, és ismét jelentkeztek a myalgiaik. Ekkor került jó általános állapotban a szerzők intézetébe. Az Erb-pont felett $\frac{1}{6}$ systolicumot hallottak. Magasabb volt a We., a fehérvérsajt-szám, triglycerid, cholesterolin, LDH, CRP értéke. Az EKG normális. A spontán javulás miatt a beteget lezajló vírusmyositisrel bocsátották haza.

Nyolc hónappal később fáradékony lett, fájdalmas rohamok jelentkeztek a bal lábában, és foltos, részben összefolyó, fájó kiütések léptek fel a lábfejek belső oldalán és a kezeken. Rheumás eredetű perifériás vasculitisnek vélték. Újabb corticosteroid után a bőrtünetek visszafejlődést mutattak.

Eközben erős szívdobogást érzett. Az echokardiographia echoszegény diffúz, lebegő, részben a mitrális billentyűbe prolábáló terimenagyobbodást jelzett az interatrialis szeptumban, amelyet bal pitvari myxomának vélelményeztek, és az embólia veszélye miatt operatív reszekáltak.

Egy év múlva a beteg panasz- és tünetmentes. Retrospektíve szakaszos mikroemboliás események zajlottak le, súlyos myalgiaikkal, arthralgiaikkal és exanthemákkal. A szívtünetek csak később jöttek.

A szív primer daganata igen ritka, 0,02%, ezek $\frac{3}{4}$ -e benignus, amelyek fele myxoma. Ritkább a lipoma, a papillaris fibroelastoma és a rhabdomyoma. Malignus szívdaganattal, angiosarcomával főleg a középkorú férfiakban találkozunk, inkább a jobb szívfélben.

A myxoma tünetana igen színes. A daganat gyakori lokalizációja a kéthegyű billentyű obstrukcióját okozza, szív-táji szűrés, palpitió, csökkent testi teljesítőképeség, dyspnoe, tüdő-oedema és synkope alakjában. Nem specifikus szisztémás hatások a láz, a levertség és a labor-kémiai eltérések (fvs-szám, We, CRP stb.). Emboliák az esetek kb. 40%-ában fordulnak elő, ezek fele az agy, a többi a vesék, a lép, a csontok, a retina, a koronáriák és a gastrointestinalis szervek ereiben jelentkeznek.

Nehézséget okozhat a subacut bakteriális endocarditistól való elkülönítés (láz, zörej, laborleletek, perifériás emboliák).

A szerzők szerint a közölt emboliás dermatológiai eset a második az irodalomban.

Kollár Lajos dr.

Nephrologia

Reverzibilis laesiók diabeteses nephropathia esetén pancreastransplantációt követően. Fioretto, P., Steffes, M. W., Sutherland, D. E. R. és mtsai (Department of Internal Medicine and the Center for Aging of the Research Council, University of Padua Medical School, Padua Italy and Departments of Laboratory Medicine and Pathology, Surgery, Medicine, Pediatrics, University of Minnesota School of Medicine, Minneapolis, USA): *N. Engl. J. Med.*, 1998, 339, 69.

Ismeretes, hogy 1-es típusú diabetes mellitusban veseelégtelenség alakul ki, ami összefüggésben van a vesében az extracellularis arteriolák hialynosisával és teljes glomerularis sclerosis kialakulásával. A mikroalbuminuria incidenciája csökkent abban a csoportban, amelyik intenzifikált inzulinkezelésben részesült. Az intenzifikált inzulintherápia csökkentette a mesangialis matrix mennyiségét, a basalis membrán vastagságát 18–24 hónapot követően. Nem volt adat arra, hogy a pancreastransplantációt követő hosszú ideig tartó normoglikémiás állapot vissza tudja-e fordítani a diabeteses nephropathia már kialakult hisztológiai elváltozásait.

Az ellenőrzött csoportban 11 olyan beteg volt, akiknél működő transzplantált pancreas, normoglikémia volt észlelhető. A vesefunkciós és metabolikus vizsgálatok mellett vesebiopsziát végeztek a transzplantációt megelőzően, majd azt követően 2, 5 és 10 év múlva.

Azt találták, hogy a glikozilált hemoglobinszint alaphelyzetben emelkedett volt, s már az 5 éves észlelésnél a normálisra csökkent és azon a szinten is maradt. A kreatinin clearance értékek az első év folyamán csökkentek, ennek mértéke összefüggésben volt az alkalmazott ciklosporin adagjával. A vizelet albumin excretiója a normális szintre csökkent azon betegek esetében, akiknek az alapértékük magasabb volt. Az indulás alkalmával 2 beteg szedett antihypertenzív szereket, míg az 5 éves vizsgálat alkalmával 4, a tízéves vizsgálat során szintén 4 beteg részesült ilyen kezelésben.

Az indulásnál 66 normális egyén adataival összehasonlítva a diabeteses nephropathia jellemző hisztológiai paraméterek kórosak voltak. A basalis membrán vastagsága a kiinduláshoz képest 5 év múlva keveset változott, de 10 év múlva szignifikánsan csökkent. A mezangiális funkcionális térfogat és a mezangiális mátrix frakcionális térfogata a transzplantációt követően is emelkedett, de a 10 éves vizsgálat idejére az indulási érték alá csökkent. A glomerularis térfogat a kiindulástól 5 éves periódusig csökkent, ezt követően nem változott. A glomerulusonkénti teljes mezangiális térfogat és a mezangiális mátrix térfogata nem változott a kiindulási érték és az 5 éves vizsgálati időszak között, de a 10 éves vizsgálatnál mindkét érték alacsonyabb volt, mint a kiindulási alapérték. Hasonlóak voltak a mezangiális sejtek térfogatára vonatkozó értékek is.

A proteinuria mértékének változása összefüggést mutatott a mezangiális frakcionális térfogat változásával, de nem korrelált semmilyen egyéb morfológiai változással.

A 10 éves vizsgálatnál mindössze két betegnél voltak észlelhetőek a korábbihoz viszonyítva minimális mértékű diabeteses nephropathia utaló hisztológiai elváltozások.

A szerzők azt a következtetést vonják le, hogy a diabetes mellitusra jellemző mind a glomerularis elváltozások, mind a tubularis elváltozások

reverzibilisek normális vércukorszintet biztosító eredményes pancreas-transzplantációt követően. A klinikailag is kedvező eredmény akkor is igaz, ha figyelembe vesszük az immun-suppresszív szerek nefrotoxikus hatását, a sebészeti beavatkozás kockázatát és az immunszuppresszió életre szóló általános következményeit.

Domán József dr.

Endokrinológia

A késői pubertás és a csonttömeg-csúcsérték. Bonjour, J.-P. (Division of Bone Diseases, Department of Internal Medicine, University Hospital, Geneva, Svájc): *Europ. J. Endocrinol.*, 1998, 139, 257.

A csonttömeg-növekedés a gyermek- és serdülőkorban a csonttömeg-csúcsérték fő meghatározója, így ezáltal az előrehaladott korban bekövetkező osteoporosis következtében előálló csonttöréseknek is. A növekedési periódus végén a felületi csont ásványianyag-sűrűsége széles variációt mutat. A csont ásványianyag-sűrűsége röntgen abszorpciometriával mérve, direkt összefüggésben van mind a volumetriás ásványianyag-sűrűséggel, mind a csontnagysággal az energiaforrás által generált sugárnyaláb tengelyében. A serdülés kritikus idő a csont ásványianyag-mennyiségének felgyülemelésére. A csont ásványianyag-tömege a gerincben a deréktájon több mint kétszeres lesz lányokban 9-től 15 éves és fiúkban 11-től 17 éves korig. Epidemiológiai vizsgálatok arra utalnak, hogy a késői menarche kockázati tényező az osteoporosisra. Osteopeniáról számoltak be, olyan emberekben, akik pubertása annak idején késlekedett. A késői pubertás vagy serdülés korának meghatározója, hogy a normális pubertás felső határának időpontjában a serdülés korának minden jele hiányzik. Ez fiúkban azt jelenti, hogy 14 éves korban hiányzik a here térfogatának növekedése, lányokban pedig 13 éves korban nincs semmilyen emlőfejlődés. A késlekedő adolescentia oka lehet permanens vagy időleges rendellenesség. A permanens vagy hypothalamo-hypophysialis vagy gonád elégtelenség következménye. Az átmeneti oka lehet idült szisztémás betegség,

nutricionális rendellenesség, pszichés stress, intenzív versenyre gyakorlás, vagy hormonális hyposecretio a pajzsmirigy vagy növekedési hormon részéről. A késlekedő serdülésnek azonban leggyakoribb oka az ún. konstitucionális növekedés és pubertáskésés. Jelentős fordított viszony van a pubertás korának kezdete és a csonttömegnyereség között a pubertásos érettség kezdetétől a csonttömeg csúcsértékének eléréséig.

A csontfejlődés és a serdülőkorú érés összetett kölcsönhatás befolyása alatt áll a növekedési hormon-IGF-I rendszer és a nemi hormonok között. Késői csontváz érettségű egyéneken (akiknek ösztrogén receptor defektjük vagy mutációjuk volt a gén aromatazban) végzett megfigyelések kihatásúvá teszik az ösztrogének fontos szerepét a csonttömeg-növekedés elősegítésében mind lányokban, mind a fiúkban. A születési súly és a menarche kora között összefüggést találtak, ami korai környezeti hatásra utal. Ezek szerint a konstitucionális növekedési és pubertáskésés már a méhben programozódik.

Jakobovits Antal dr.

Anyagcsere-betegségek

A serdülő lányok születési súlya és testzsírjának eloszlása. Barker, M. és mtsai (MRC Environmental Epidemiology Unit, Southampton General Hospital, Southampton SO16 6YD, Anglia): *Arch. Dis. Childh.*, 1997, 77, 381.

A kis születési súly nem inzulindependens cukorbetegség és inzulin rezisztencia szindróma kifejlődéséhez vezet felnőttkorban. Az Egyesült Államokban megnövekedett központi zsírlerakódást találtak a kis súllyal született, de már 7–12 éves gyermekekben. A központi zsírlerakódást subscapularis/triceps bőrredők nagy hányadosa mutatja. A nagyobb derékkörfogad és a nagyobb derék/csípő hányados a kis születési súllyal világra jött felnőttekben figyelhető meg.

A szerzők 216, 14–16 év közti lányt vizsgáltak. A testtömegindex pozitív kapcsolatban volt a triceps és a lapocka alatti bőrredővel, a lapocka alatti/triceps bőrredő hányadosával, valamint a derék/csípő hányadosával.

A születési súly pozitív viszonyban volt a testtömegindexszel. Szerzők az alacsony születési súlyt a centrális zsírlerakódás tendenciájával társultan észlelték. Az alacsony születési súly nem társul fokozott derék/csípő hányadosal. A lapocka alatti/triceps bőrredő hányados, valamint a derék/csípő hányados eltérő testzsír-lerakódást tükröz. A kis születési súly és a nagy derék/csípő hányados csak idősebb felnőttekben fordul elő. A serdülőkor kritikus időszak a kövérség kifejlődésére. Az átlagon felüli serdülőkorú testtömeg bevezetés lehet a centrális zsírlerakódáshoz, amely a magzati élet alultápláltságával kezdődik. Mivel inzulin rezisztenciával társul a centrális kövérség kifejlődése, nemcsak a lány saját egészsége érintett hosszú távon, hanem leendő magzatának méhen belüli fejlődése is. A kis születési súlyú lányoknak fontos lehet az elhízást kerülni.

Jakobovits Antal dr.

Máj- és epeútbetegségek

A krónikus hepatitis diagnosztikája. Kuhn, R. és mtsai (Heinz-Kalk-Krankenhaus Am Gradierbau 3, Bad Kissingen, Németország): *Dtsch. med. Wschr.*, 1998, 123, 1056.

A közlemény tulajdonképpen Hopf és Berg hasonló témával kapcsolatos fejtegetéseivel száll vitába, akik a krónikus hepatitis diagnosztikájában általában tartózkodnak a májbiopsziától és a laparoszkópiától, azzal az indokkal, hogy invazív módszerek és eredményük nem befolyásolja a terápiát. Ezzel szemben az alábbiakat vetik fel:

1. Gyakorlott vizsgáló kezében a beavatkozás kockázata minimális; egy 1966-os áttekintés elemzése során 60 000 laparoszkópia szövödménye 2,5%-nak, a mortalitás 0,3%-nak bizonyult, amikor a beavatkozás alkalmával nem végeztek rutinszerűen hasi szonográfiát. A perkután májbiopszia szövödménye még kisebb, 0,6%–0,32%, letalitása pedig 0,1–0,11%. Endoszkópos retrográd cholangiopancreatographia komplikációi 2,3%, mortalitása pedig 0,1%, ami gyakorlatilag azonos a diagnosztikus laparoszkópiával.

2. Májcirrhosis diagnosztikájában a laparoszkópia mondhatni döntő diagnosztikus módszer, különösen célzott biopsziával együtt, szemben a vak biopsziával, hiszen utóbbiban a téves negatív diagnózis átlagosan 24%, szemben a 9%-kal. 1300 beteg vizsgálatában a laparoszkópia és hisztológia a cirrhosis diagnosztikájában 78–86%-ban volt szenzitív, míg a kombinált módszer 94–98%. Az eredményeket egy újabb amerikai vizsgálat is igazolja, melyben a laparoszkópos biopszia szenzitivitása 99%-nak, vagyis alpmértékűnek bizonyult. Krónikus C-hepatitisből keletkező cirrhosisnak óriási jelentősége van, különösen az interferon terápia javallatában.

3. Bizonytalan esetekben, ahol az enzimértékek magasak, a célzott laparoszkópia és májbiopszia nemcsak abszolút indikált, hanem választott módszer, hiszen éppen a ritka és bizonytalan hepatopathiákban szolgáltat lényeges diagnosztikus adatokat, elsősorban gócos májbetegségekben, többek között daganatos/preneoplasticus hepatocelluláris folyamatokban, melyeket egyéb vizsgálatokkal nem lehet felismerni.

Az előző közlemény szerzőinek a véleményével szemben krónikus hepatitisben a szövettani diagnózis elsősorban a cirrhosis felismerésében fontos, ezért az a véleményük, hogy a rizikószegény és alig invazív laparoszkópiát gyakrabban kellene végezni, aminek gyakorlata az alapja.

Bán András dr.

Tüdőgyógyászat

Inhalált fluticason proprionat hatásvizsgálata krónikus obstructív tüdőbetegségben szenvedők multicentrikus, randomizált, placebóval kontrollált próbájával. Paggiaro, P., Daale, R., Bakran, J. és mtsai (Nemzetközi COPD Study Group képviselésében).

A COPD a rendellenességek egy olyan heterogén csoportja, amely magában foglalja az idült hörghurutot, az emphysemát és a kishörgők megbetegedését, melyek progresszív nagymértékben irreverzibilis légúti obstrukcióhoz vezetnek, amihez légúti túlérzékenység is társulhat. A COPD jellemezhető köhögéssel, köpetter-

meléssel és a légúti obstrukcióhoz társuló légzési nehézséggel. A betegeknek általában progresszív tüdőfunkció-romlásuk van, ami alapvető problémákhoz vezet az általános egészségi állapot és az életminőség tekintetében, és végül légzési elégtelenséghez és korai halálhoz vezethet. A COPD egyike a vezető halálokoknak világszerte növekvő prevalenciával és mortalitással. Fő kockázati tényező a cigarettázás, de a betegség patomechanizmusa nem tisztázott. A légúti gyulladás velejárájának tűnik, mint ahogy azt asthmában látjuk. Míg a kortikoszteroidok jó hatása asthmában bizonyított, addig az inhalációs kortikoszteroidok a krónikus obstructív tüdőbetegségek (COPD) kezelésében a placebóval kontrollált tanulmányok hiánya miatt mindmáig vitatott. Szerzők összehasonlították az inhalatív fluticason proprionat (továbbiakban fp.) hatását a placebóval a COPD betegek kezelésében.

15 ország 281 járó betegét sorolták a vizsgálatba, 50 és 75 év közötti aktív vagy exdohányosokat. A forszírozott vitálkapacitás az első másodpercben (FEV1) 35%–90% között volt a prediktív normál térfogathoz képest, a Tiffeneau 70% vagy kevesebb volt, a bronchodilatatív reverzibilitás pedig 15% alatt maradt. A betegeket randomizáltan 2 csoportba osztották: fp. kapott 500 microgrammos dózisban (n = 142) vagy placebót (n = 139) 6 hónapon át naponta 2 dosier aerosol készüléken keresztül.

A főbb szempontok az értékelésnél azon betegek száma, akiknek legalább egy exacerbációja volt a kezelés végére, a rohamok száma és súlyossága, a tüneti napló és a 6 perces séta után mért expiratóriós csúcsáramlás voltak. A placebo csoportból 51 (37%)-kal szemben az fp. csoportban 45 (32%)-nak volt legalább egy exacerbációja a kezelés végéig, szignifikánsan több betegnek volt mérsékelt vagy súlyos az exacerbációja a placebo csoportban, mint az fp. csoportban (86% és 60%). A tüneti napló és a reggeli csúcsáramlás szignifikánsan javult az fp. csoportban, ugyanúgy viselkedett a FEV1 és az expiratóriós középáramlás is. A tüneti score szerint a napi köhögés és a köpetmennyiség szignifikánsan alacsonyabb volt az fp. csoportban a placebo csoporthoz képest. A placebo csoportban a 6 perces séta távolsága átlagosan a kezdeti 395

méterről a kezelés végére 412 méterre nőtt. Az fp. csoportban 409 méterről 442-re emelkedett. A különbség tehát szembetűnő. Jó tolerancia és minimális mellékhatás jellemezte az fp.-t kapó beteget. A kedvezőtlen mellékhatások gyakorisága szempontjából a két csoport között nem volt értékelhető különbség (köhögés, rekedtség, diszfónia), egyedül a száj vagy torok candidiasisban (1%-os placebo csoporttal szemben 3% az fp. csoportban) volt számottevő eltérés.

A rövid hatású inhalációs kortikoszteroidok a COPD-ban alacsony hatásfokúak olyan adagolásban, amelyek asthmában hatékonyak. Hosszabb hatású kezelés a légzésfunkciós paraméterek javulását eredményezi, bár a tanulmányok nem tesznek különbséget COPD és asthma között. Az exacerbációk fontos klinikai komplikációt jelentenek mindkét betegségben, az inhalatív kortikoszteroidok csökkentik ezek gyakoriságát és súlyosságát asthmában, de ez a hatás nem figyelhető meg COPD-ban.

Az fp. biztosan hatásos az asthmás betegek minden súlyossági fokában, és magasabb a gyógyhatásuk, mint az egyéb inhalatív szteroidoknak. Nincsenek olyan klinikai tanulmányok, amelyek foglalkoztak az fp. COPD-ra gyakorolt hatásának tanulmányozásával, noha egy vizsgálat kimutatta, hogy a neutrophil haematocytus aktivitás és a proteináz – antiproteináz arány csökken a COPD betegek köpetében 8 hetes kezelés után.

Következtetés: Az fp. biztonságos és hatásos kezelés a COPD betegek számára 6 hónapon keresztül alkalmazva. További, hosszabb időtartamú, placebóval kontrollált tanulmányok az fp.-vel és más inhalált szteroidokkal indokoltnak tűnnek.

Mind a betegek, mind az orvosok értékelése a tüneti kontrollról és a kezelés hatásosságáról az fp. alkalmazásakor javult. Az objektív mérések eredménye klinikai értéküket tekintve kevésbé lennének meggyőzőek, ha a betegek nem éreznék szubjektív előnyt, ami viszont bekövetkezett. Az inhalációs kortikoszteroidok tehát fontos szerepet játszhatnak a COPD „long term” kezelésében.

Réti Mária dr.

Sebészet

„Streptococcal toxic shock-like syndrome.” Broll, R. és mtsai (Chirurgische Forschung. Klinik für Chirurgie, Medizinische Universität zu Lübeck): Chirurg, 1998, 69, 806.

Az A-csoportba tartozó streptococcus-betegségek száma a 80-as évek közepe óta ismét emelkedik. A kórkép hasonlít a staphylococcusok által kiváltott „toxikus shock szindrómára”, ezért „toxic streptococcal syndrome”-nak, ill. „streptococcal toxic shock-like syndrome”-nak (streptococcal TSLs) nevezték, amelynek kritériumai: A Streptococcus pyogenes kimutatása, arteriális hypotonia és legalább kettő a következő tünetekből: vese-, máj-, tüdőelégtelenség (ARDS), koagulopátia (thrombocytopenia vagy DIC), általános erythemás bőrküütségek hólyagképződéssel, hámlással és lágyrész-nekrózisok (fasciitis, myositis, gangraena).

A baktériumok a szervezetbe négyféle ún. virulenciafaktor segítségével hatolnak be, terjednek szét és élnek túl a gazda védőmechanizmusait.

Az adhaesin köti a baktériumot a sejthez. Az invasin képesíti a behatolásra a sejthez, pl. a „streptococcal pyrogenic exotoxin B” (speB). Az impedin a gazda immunválaszát gátló bakteriális anyag. Pl. az M-proteinek a phagocytosist és a komplementet akadályozzák, a speA, speC és speF a T-sejtek reakcióját zavarják. Az aggresin (streptolysin, streptokinase, hyaluronidase) cytotoxicitást okoznak.

A TSLs kialakulásában a speA és az M felszíni proteinek játszanak szerepet.

Az speA–speF és a TSST-1 („toxic shock syndrome toxin-1”) a baktérium-protein szuperantigén család tagjai, amelyeket a Staphylococcus aureus és a Streptococcus pyogenes termelnek és elnyomják a lymphocyták működését, így az Ig-termelést, továbbá nagy mennyiségben szabadítanak fel IL-1, IL-2, IL-6, TNFalfa és béta, valamint IFNgamma lymphokineket. Az utóbbiak masszív kibocsátása a felelős a TSLs drámai shock és MOF történéseiért.

Az „M” felszíni proteinek védik a virulens streptococcusokat a polymorphonuclearis leukocyták phagocytosisától, és vele elősegítik az infekció terjedését a szövetekben.

A kórlefolyást a virulenciafaktorok és az immunrendszer kölcsönhatása határozza meg, amelyben döntő fontosságú, hogy rendelkezik-e a beteg speA és M-proteinek elleni antitestekkel? Az anti-M-1-pozitív egyedben a streptococcus infekció tünetmentesen zajlik le, a negatívban szöveti invázió, lokális infekció és bacteraemia fejlődik ki. A TSLs teljes klinikai képe anti-speA-negatív esetben alakul ki. Az anti-speA-pozitív betegben a kórlefolyás enyhébb, és csak újszülöttben, az idős legyengültekben jön létre shock, esetleg halál.

A TSLs-t a sepsis, a korai shock, a gyorsan kifejlődő MOF és a Streptococcus pyogenes izolálása jellemzi. Főleg a 20–50 éves, előtte teljesen egészséges korcsoportot érinti bagatell sérülés vagy pharyngitis után. A behatolási kaput gyakran nem találjuk. Az esetek felében nekrotizáló fasciitissal találkozunk, amelynek anogenitalis megnyilvánulása a Fournier-gangraena.

Teljes jóllétben 24–72 órán belül helyi fájdalom vagy influenzaszerű bevezető tünetek után 38 °C feletti láz, hidegrázás, myalgia és hasmenés lép fel. A beteg zavart, tachycardiás és hypotoniás. A behatolás helyén lehet duzzanat, pír, hólyag. A hámlás már későbbi tünet. A nekrotizáló fasciitis súlyos helyi fájdalommal, livid, térképszerű bőrelhalásban mutatkozik. A fehérvérsejtek száma 12 000 körüli jelentős balratolódással. A thrombocyták száma 48 órán belül leesik, a prothrombinidő megnyúlik. A szérum-kreatinkinase szint jól tükrözi a nekrotizáló fasciitis vagy myositis fellépését. A kreatinin értéke és a haematuria a vese részvételére utal. 4–8 órán belül kialakul a fulmináns szeptikus shock és a MOF.

A gyors és súlyos kórlefolyás legtöbbször nem teszi lehetővé az alapos diagnosztikát. A vértenyésztés, a streptococcus és toxinjának a kimutatása elengedhetetlen, de az akut diagnosztikában alkalmatlan.

A TSLs differenciáldiagnosztikája: „toxic shock syndrome”, nekrotizáló fasciitis, Fournier-gangraena, gázüszők, orbánc.

A TSLs beteget intenzív osztályon célzott antibiotikummal kell kezelni. Az elhalt lágy részek gyökeresen eltávolítandók. A primer sebzárás tilos. Myositis esetén a kompartment-szindróma veszélye miatt a végtagon

fasciotomia szükséges. A TSLs letalitása 70% is lehet.

A szerzők még három betegük esetét ismertetik.

A 2. beteg 39 éves, aki közlekedési balesetben a jobb alszárán horzsolást szenvedett. 15 nap múlva sebe lepedékes lett 39,5 °C láz, lágyéki nyirokcsomó-duzzanat és alhasi fájdalom kíséretében. Nagy adag széles spektrumú penicillint adtak. A hasában kimutatott folyadék miatt laparotomiát végeztek. Az appendixét eltávolították, de az intraoperatív készült kenetben kórokozót nem találtak. Műtét után akut veseelégtelenség lépett fel, mesterségesen kellett lélegeztetni és shockba került. 12 óra múlva meghalt. A véréből Streptococcus pyogenes tenyésztett ki.

Kollár Lajos dr.

A női emlő és bimbóudvar komplexum bőr beidegződése: sebészeti vonatkozások. Jaspars, J. J. P. és mtsai (Gittenberger-de Groot, A. C.: Department of Anatomy and Embryology, P. O. Box 9602, 2300 RC Leiden, Hollandia): Br. J. Plast. Surg., 1997, 50, 249.

Néhány évtizeddel ezelőtt a női emlő érzékenységének pszichológiai jelentőséget tulajdonítottak. Újabban az emlő bőrének és bimbóudvar komplexum érzékenységének nagy jelentőségét figyelték meg a bimbó erectio és az érzéki élmény terén. A mellkas régió végzett műtétek könnyen sértetik az emlő bőrdegeit, ami az érzékelés vesztesééhez vezethet. Különböző sebészeti beavatkozások: redukció vagy augmentáció, emlőplasztika vagy mastopexia, befelé fordult bimbó korrekciója, perimamillaris biopszia, emlő alatti haránt bőr-incisio sternotomiához, thymectomia, intercostalis ideg felhasználása perifériás ideg rekonstrukcióhoz.

A szerzők 12 holttesten vizsgálták az I–VIII. intercostalis ideget. A felső 6. intercostalis ideg párhuzamosan fut az intercostalis arteriával és vénával a bordaközi térben, a belső intercostalis izom és musculus intercostalis/transversus thoracis között. Mindegyik idegnek a lefutása mentén több ág van. Az oldalsó bőrágak közép és lefelé futnak az emlőszöveten át, míg a mellső bőrágak oldalfelé és felfelé

futnak. A mellő bőrágak átlagosan az emlő bőrének 49 (37–70) százalékát, míg a laterális cutan ágak a bőr 46 (33–61) százalékát fedik be. A bimbóudvar komplexum finom ágakat kap mind az elülső, mind a laterális bőrágakból. Csak a III–IV. és V. intercostalis ideg ad a bimbóudvar felé ágakat. A IV. bordaközi ideg elülső és oldalsó bőrágainak finom ágai direkt a bimbóudvarhoz futnak. Augmentációs emlőplasztikánál javasolják a protézis subpectoralis elhelyezését. Inframammaris metszésen át ki lehet mutatni a szükséges idegágat és a bőrbeidegződés sérülését megelőzni.

Jakobovits Antal dr.

Szülészet és nőgyógyászat

A chorionicitás és zyoizitás rutin meghatározása ikerterhességben. Bajoria, R. és Kingdom, J. (Department of Obstetrics and Gynaecology, St. Mary's Hospital, Research Floor, Whittworth Park, Manchester, Anglia): Prenat. Diagn., 1997, 17, 1207.

Az utóbbi évtizedben a szinguláris terhességek perinatalis halálózása csökkent a magzatorvostan, a diagnosztikus technikák és az újszülöttilátás javulása következtében. Az ikerterhességekben azonban hasonló haladás nem következett be, a perinatalis veszteség maradt a szingulárisok hatszorosa. Az ikerterhességek fokozott halálózással járnak a koraszülések, agykárosodások és cardiovascularis rendellenességek következtében.

A halvaszületés és újszülötthalálózás a leggyakoribb az azonos nemű ikerpárok között. A perinatalis halálózás a hármas és négyes ikrekben, akár természetes, akár asszisztált fogamzás útján következtek be, háromszor gyakoribb, amikor monochorialis párokat tartalmaznak, mint a trichorialisok (vagy quadrichorialisok).

A zyoizitás a fogamzás típusát jelöli, míg a chorionicitás a placentáció típusát. A fehér bőrű népességben a kettős ikerterhességek 30%-a monozygota, azaz egyetlen megtermékenyített petesejt kettéhasadásából és 70% a két petesejt és két ondósejt megtermékenyítéséből származik. A kettős ikrek nagyjából két kategóriá-

ba sorolhatók a két petezsákot elválasztó szeptum rétegeinek megfelelően. A monochorialis lepény szeptuma az amnion két rétegéből áll, míg a dichorialis placentának a 2 chorion és a 2 amnion rétegéből áll. A monochorialis lepény vagy monochorialis diamnialis (egyetlen lepény két amnialis térrel) vagy monochorialis monoamnialis (az elválasztó szeptum hiányzik), ami egyetlen amnialis teret eremélyez.

Ha a megtermékenyülés első 3 napján belül történik a kettéválás, elkülönült vagy egybefolyt dichorialis lepény keletkezik, ezek az ikerterhességek 25%-át kitevő monozygoták. A kettéválás a leggyakrabban a fertilisatio 4–7. napja között történik, ez a monochorialis diamnialis placenta, aminek a gyakorisága 75%. A monozygota fogamzások kevesebb mint 1%-ában az ikerképződés a fogamzás 8. napja után következik be, egyetlen lepény alakul elválasztó amnion nélkül. A hármas és négyes ikerterhességek több mint 50%-a legalább egy monochorialis ikerpárt tartalmaz.

Az elkülönült lepény dichorionitásra utal, de az egybefolyt lepény nem jelenti szükségszerűen a monochorionicitást. Az ikercsúcs az echosűrű choralis szövet jelenlétén alapul, a két choralis réteg között a lepényből való eredésnél. Ez a jel a chorion frondosum perzisztálását tükrözi. A 14. hét előtt az ikercsúcs minden dichorialis ikerben megvan és segít a chorionicitás helyes megítélésében. A chorion frondosum regressziójával az ikercsúcs már nem jelenti reálisan a chorionicitást a 2. és 3. trimeszterben.

A 2. trimeszterben korán 90%-os gyakorisággal lehet a magzat nemét meghatározni. Eltérő nemi szervek bizonyosan dichorionicitás mellett szólnak, de az azonosak 45%-a is dichorialis. A dichorialis lepények szeptuma vastagabb (2,4 mm), mint a monochorialisoké (1,4 mm).

A 3. trimeszterben a chorionicitás meghatározása kevésbé megbízható és technikailag nehéz lehet eltérő mennyiségű magzatvíz vagy magzatrészek fedése esetén. Ebben az időszakban összetett kritériumok használhatók (a magzatok neme, a placenták száma, a burokvastagság és ikercsúcsjel) a chorionicitás meghatározásában.

A chorionicitás ismerete befolyásolja az ikerterhességek néhány aspektusát: a szerkezeti abnormalitások kezelését, az aneuploiditás becslését, a diszkordáns magzatnövekedés és magzatvíz térfogatának becslését, az iker-iker transzfúziós szindróma korai diagnózisát és kezelését, gyanítható monoamnialis terhességet, egyik iker elhalását.

A veleszületett fejlődési rendellenességek előfordulása dizygotá ikrekben hasonló, mint a szinguláris magzatokban. Az anencephalia, omphalocele, hydrocephalus, gyomorbeli atresia/stenosis azonban ikrekben, főleg az azonos neműekben gyakoribb. A szív fejlődési rendellenességek kétszer gyakoribbak a monozygotákban, mint a dizygotákban vagy a szingulárisokban.

Monochorialis terhességben az egyik iker elhalása esetén 25%-os a másik magzat esélye neurológiai rokantságra és 25%-os az elhalásra. Az elhalt, vérnyomás és keringési ellenállás nélküli magzatba gyakorlatilag elvérzik a túlélő.

A perinatalis halálózás leggyakoribb oka a koraszülés. A koraszülések gyakorisága elérheti a 60%-ot és 12%-nak a születési súlya kevesebb, mint 1500 g.

Az idült iker-iker transzfúzió a perinatalis halálózása 1%-át idézi elő. Az ok a vértranszfúzió egyik magzattól a másikba a lepény anastomosisain keresztül. A donor anaemiás, a recipiens pedig polycythaemiás lesz vérrel túlterhelve. Az idült transzfúzió korán a 2. trimeszterben kezdődik. Jellemzi a két magzat magzatvizének eltérése: súlyos oligohydramnion az egyik és feltűnő polyhydramnion a másik petezsákban, továbbá a két magzat nagyságbeli különbsége. A vért kapó magzat polyuriás, myocardiuma hypertrophizált, tricuspidalis regurgitációja és hydropsa van. A perinatalis halálózás fő oka a koraszülés, a súlyos polyhydramnion. A világrajövetel után a recipiens halálát okozhatja: a tüdőhypertensio, a jobb kamra kiáramlásos obstrukció és veseelégtelenség. A donor rizikója a súlyos méhen belüli retardáció. Az idült iker-iker transzfúzió oka a felszínes kompenzáló érösszeköttetések szegénysége, amelyek egyensúlyban tartanak a különben egyirányú arteria-vena transzfúziót.

A magzatorvostan-technikák lehetővé teszik az iker-iker transzfúzió méhben való kezelését: transplacentaris digoxin adást, méhen belüli vena sectiót, kicseréléses transzfúziót, szelektív magzat redukciót, transplacentaris indomethacin adást. Használatosak még a sorozatos amnionredukciók és a lézer ablatio.

A heveny iker-iker transzfúzió rendszerint a 3. trimeszterben vagy szülés közben következik be, egyébként szövődménymentes monochorialis terhességben. Az egyik monochorialis iker méhen belül elhal. Színes Doppler ultrahanggal kiterjedt arteria-arteria és vena-vena anastomosisok mutathatók ki. A kórismét gyakran csak világrajövetel után állapítják meg. A heveny iker-iker transzfúzióra minden esetben lévő monochorialis ikerterhesség veszélyeztetett.

A monochorialis monoamniális terhesség nagyon ritka. Veszélyei: a köldökzsinórok összekuszálódása, a koraszülöttség, veleszületett rendellenességek és a szülés közbeni összeakadás. A lepenyeknek számos felszínes és mély, kétirányú érösszeköttetésük van, nyilván ezért nem fordul elő transzfúziós szindróma.

A dichorialis lepenyek 8–10%-a azonos magzatok esetén monozygota.

A perinatalis halálózás ikerterhességekben inkább a chorionicitástól, mint a zygotizástól függ. Ezért a chorionicitás ismerete a kezeléshez fontos.

Jakobovits Antal dr.

Szelektív terhességbefejezés és elektív redukció kettes ikerterhességekben: egyetlen centrum 10 éves tapasztalata. Yaron, Y. és mtsai (Genetic Institute, Sourasky Medical Center, 6 Weizmann Street, Tel Aviv, 64239, Izrael): Hum. Reprod., 1998, 13, 2301.

A szelektív terhességbefejezés egy rendellenes magzat kiiktatása multifoetalis terhességben. Az elektív redukció egy, vagy több feltehetőleg normális magzat kiiktatása multifoetalis terhességben. A szerzők 82 dízogota kettes ikerterhességben végeztek szelektív kiiktatást vagy elektív redukciót: 45 spontán fogamzás, 18 in vitro fertilisatio, 14 peteérés-indukció és 5 petesejt-donáció után lett terhes.

A hasfalon keresztül célozták meg a magzat mellkasát- és kálium-kloridot fecskendezték be. Terhességi veszteségnek ítélték a terhesség 24. hete előttieket. A 82 közül 59-et kromoszóma-, vagy fejlődési rendellenesség miatt végeztek. Kilenc szelektív redukciót egy kivétellel az első trimeszterben végeztek. Teljes terhességi veszteség 7 (8,5%) volt.

A 14. terhességi hét után végzett beavatkozások után az átlagos születési súly 3299±395 g. Ezzel szemben a 14. hét átlagos születési súlya 2577±999 g, a terhességi kora pedig 35,7±5,0 hét. Ebből látható, hogy a 14. hét előtt végzett eljárás rövidebb terhességgel, kisebb születési súllyal társul, mint a 14. hét utániak.

Jakobovits Antal dr.

A túlélő iker veszélyeztetettsége a másik ikermagzat elhalása után iker-iker transzfúziós szindrómában. Van Heteren, C. F. és mtsai (Nijhuis, J. G.: Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital Nijmegen St. Radboud, PO Box 9101, 6500 HB Nijmegen, Hollandia): Obstet. Gynecol., 1998, 92, 215.

A szerzők 1990. és 1996. között 31 iker-iker transzfúziós szindrómát észleltek, és ezek közül 11 esetben az egyik magzat méhen belül meghalt. A kórismét átlagosan a 22. (14–27.) terhességi héten állapították meg. A születek átlagosan a 32. (29–35.) héten következtek be. A szülés időpontja az egyik magzat elhalása után átlagosan 2 (1 nap–7 hét) héttel volt. Anyai DIC nem fordult elő. A 11 elhalásos eset közül háromban a másik magzat is meghalt. A 9 túlélő közül 2, két héttel a másik elhalása után a terhesség 30. és 33. hetében egészségesen született és a közlemény írásakor 1,5, illetve 3 éves, mindketten normálisan fejlődnek. A maradék 7 túlélőnek, akik 1 héttel vagy később születtek a másik elhalása után, szonográfiával kimutatott agyi abnormalitásai voltak. Kettőnél átmeneti periventricularis echosűrűséget mutattak ki, de később normálisan fejlődtek. Egy gyermeknek máj infarctusai, periventricularis leukomalacia, pszichomotoros retardációja és spasticus tetraplegiája volt, illetve van. Egynek spasticus diplegiája van. Hárman a világrajövetel után haltak meg: multicystás encephaloleucomalacia és multiplex máj, lép, vese infarctus, periventricularis leucomalacia, illetve pneumonia következtében.

Ha az egyik ikermagzat meghal, a túlélő a súlyos károsodás fokozott veszélyének van kitéve a különböző szervek, különösen az agy thromboemboliás vagy hypoperfúziós szövődményei miatt. A szerzők tapasztalataik alapján az egyik ikermagzat elhalása esetén iker-iker transzfúzióban ajánlják a terhesség mielőbbi befejezését, amennyiben a 28. hetet elérte. A 28. hét előtt figyelembe kell venni a magzat becsült súlyát, tüdejének fejlettségét, túlélési esélyeit, a szülők véleményét és gondosan mérlegelni a végső döntést. Ha az egyik magzat a szülés előtt elhal, a túlélő károsodása sem meg nem előzhető, sem meg nem gyógyítható lehet, ezért a szülőket erről a lehetőségről informálni kell.

Jakobovits Antal dr.

Műtetes hüvelyi ikerszülések. Martius, G.: Geburtsh. Frauenheilk., 1998, 58, 31.

Az ikerszülés vezetéshez fontos adatok: a terhesség tartama átlagosan 35 hét, a koraszülés gyakoriság 6–10-szerese a szingulárisoknak. A terhességi korhoz viszonyítva kis magzatok 60–70%-ot tesznek ki. A hypertensio és a beágyazódási anomáliák 20-szor gyakoribbak. A 4 mm-nél nagyobb biparietalis átmérő és a 300 g-nál nagyobb különbség az egyik magzat lepenyelégtelenségére utal. A hormon (HPL, ösztriol) vizsgálatoknak nincs jelentőségük, mivel azok a lepenyek eredményeit összegezik.

A köldökzsinór előesés 2–4-szer gyakoribb, mint egymagzatos szülésnél. Az idő előtti lepenyleválás 2–3-szor gyakoribb a beágyazódási és toxamiás elváltozás miatt. Fokozott a hypoxiás veszélyeztetettség: lepenyelégtelenség, köldökzsinór-komplikáció, idő előtti lepenyleválás, csökkent méhperifúzió és az anyai cardiovascularis elégtelenség miatt.

Gyakoribbak a fekvési és beilleszkedési rendellenességek. Mindkét magzat kevesebb mint 50%-ban van fekvégű fekvésben, 45%-ban legalább az egyik magzat medencevégű és

kb. 8% harántfekvésben van. A spontán születek gyakorisága mintegy 35%. Minden hüvelyi szülésnél általános ajánlások: 1. folyamatos elektronikus felügyelet, 2. periduralis anaesthesia, 3. kis adag fájáskeltés, 4. méhösszehúzó a lepényi szakban és 5. kómetesző helyzetet a tágulási szak végén.

Az I. magzat műtétes világrahozatala:

Fejvégű fekvés, jó szív működés esetén sem lehet a kitolási szak 15 percnél hosszabb. Ha a fej legalább az interspinalis szintet elérte, vákuum vagy fogóműtét végzendő. Elhúzódtó kitolási szakban ugyanúgy. Medencevégű fekvés esetén asszisztált szülésvezetés végzendő. A harántfekvés javallatot képez a császármetszésre.

A II. magzat csak 50–55%-ban van fejvégű fekvésben. Az I. magzat megszületése utáni intervallum hosszával nő a II. magzat hypoxiás veszélyeztetettsége. A fájáserősítés ellenjavallt a fej beilleszkedéséig vagy legalább is míg az interspinalis szintet, azaz a deLee szerinti 0 stádiumot el nem érte. Hüvelyi vizsgálatot az I. magzat megszületése után azonnal kell végezni.

A II. magzat spontán hüvelyi születésére 30–50%-os a kilátás. Az intervallum hosszabbodása nehezíti a műtét technikai helyzetét. Fejvégű fekvés esetén 15 percig lehet várni. Hypoxiás jelek vagy 15 perc után vákuum vagy fogóműtét végzendő. Magasan álló fejnél a fájáserősítés elégtelensége esetén belső lábra fordítást ajánl a szerző. A II. magzat medencevégű fekvése esetén még a méhtónus fokozódása előtt extrakció javasolt. A II. magzat harántfekvése esetén belső fordítás és extrakció végzendő azonnal, amíg a méh tágaságát a kontrakciók nem szűkítik.

Szülésvezetés egy ikermagzat elhalása esetén: Az élő magzat veszélyeztetett agykéreg nekrozisra, marandó agykárosodásra, a 2. trimeszterben koraszülésre éretlen magzattal. Az anya haemostasisos zavara komoly veszélyt jelent.

Az iker kollíziók: egymásba akadás, a II. iker nyaka beékelődik. Az egyik magzat medence-, a II. fejvégű fekvésben, az egyik haránt a másik medencevégű, mindkettő fejvégű és mindkettő medencevégű fekvésben. Az ultrahanggal megállapított kollízió javallat a primer császármetszés-

re. Tokolízis szülés közben és sürgősségi császármetszés végzendő. Ha a medencevégű magzat elhalt, decapitációval lehetővé tehető a fejvégű fekvésben lévő másik magzat hüvelyi születése.

Jakobovits Antal dr.

Elhúzódtó intervallum a multifoetalis terhések szülésében. Porreco, R. P. és mtsai (ColumbiaPresbyterian/St. Luke's Medical Center, 1719 East 19 Ave., Denver, CO 80218, USA): *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1998, 178, 20.

A szerzők 66 hónap alatt 59 kettes vagy hármas ikerterhes szülését észlelték, a 30. terhességi hét előtt. Ezek közül 43 terhést kizártak a vizsgálatokból monochorionicitás, lepényabruptio, súlyos praeclampsia és méheltávolítás szükségessége miatt. 16 terhesnél szándékoztak késleltetni a következő magzat születését, mivel az első túl korán jött világra. Kilenc esetben ez sikerült is. A születek közti intervallum 3 és 76 nap között volt. A születek elhalasztásával a méhben maradt magzatok kilátása javult, perinatalis halálzásuk szignifikánsan kevesebb volt.

Jakobovits Antal dr.

A lambda-, vagy iker choralis csúcstel alakulása dichoralis ikerterhességekben. Sepulveda, W. és mtsai (Nicolaidis, K. H.: Harris Birth right Research Centre for Fetal Medicine, King's College Hospital Medical School, Denmark Hill, London SE5 8RX, Anglia): *Obstet. Gynecol.*, 1997, 89, 439.

A szerzők 14 hónap alatt 302 kettes ikerterhest vizsgáltak a terhesség 10–14. hete között. Ezek közül 154 visszajött a vizsgálatra a 16–20. hét között. A 154 terhes közül 53-at sorozatosan vizsgáltak és a lambda-jel ismételt hiányzott. A lambda-jel hiányzott a 154 közül 101 terhességben kimutatták: 67 egybenőtt és 34 elkülönült lepényben. A terhesség előrehaladásával a lambda-jel folyamatosan kevésbé tűnt elő, egyre nehezebb volt az azonosítása, és az iker közti burkot rendszeresen kellett a placenta tapadásánál végig, egész hosszában keresni.

A terhesség első trimeszterében a chorionicitás meghatározása szonográfiaival nagyon megbízható, mivel a dichoralis ikreket könnyen el lehet különíteni a petezsákok közti vastag szeptum jelenlétével. A szeptum folyamatosan vékonyabb lesz, de az alapja vastagabb marad, ahol könnyen kimutatható a háromszög alakú szövetnyúlvány vagy lambda-jel. A lambda-jel minden dichoralis terhességben kimutatható, ott, ahol a két lepény szomszédos. Szeparált lepények szélénél is látható. Ez a szövetnyúlvány nemcsak a chorion közé nyúlik a choralis lemezről, hanem a placenta szélén az anyai decidua is proliferál.

A lambda-jel hiánya a 16. vagy 20. héten, esetleg később, nem bizonyít monochoralis terhességet, sem nem zárja ki a dizygota terhesség lehetőségét.

A dichoralis placentatio kisebb kockázatú a perinatalis halálzásat illetően. Genetikai szindrómák esetén prenatalis diagnózist mindkét ikernél kell végezni. Diszkordáns fejlődési rendellenesség esetén szelektív foetocidum végezhető.

Jakobovits Antal dr.

A magzatvíznyomás csökkentése iker-iker transzfúziós szindrómában. Garry, D. és mtsai (Department of Obstetrics and Gynecology, Winthrop University Hospital, 259 First Street, Mineola, NY 11501, USA): *J. Perinatol.*, 1998, 18, 284.

A szerzők az intraamniális nyomást vizsgálták a hasfalon keresztül a legnagyobb magzatvíz szabad tasakban 18 amniocentesis előtt és után 5 iker-iker transzfúziós szindrómás terhesben. Kontrollnak 10 szövődésménymentes (8 szinguláris és 2 diamniális-dichoralis iker-) terhességet használtak. Polyhydramniósnak tekintették a 30 cm-nél nagyobb és oligohydramniósnak az 5 cm-nél kisebb magzatvíz térfogat indexet. A magzatvíztérfogatot amniocentesis előtt a négy kvadráns technikával mérték. A dekompressziós amniocentesis a legnagyobb szabad magzatvíz tasakból végezték, amely után a tasak függőleges mélysége 8–10 cm-re csökkent.

Iker-iker transzfúziós szindrómában a kezdeti magzatvíznyomás átlá-

gosan 17,2±5,2 (5,5–33) H₂O cm, míg a szövődmenymentes terhességekben átlagosan 8,4±3,3 (3,5–13,5) H₂O cm volt. A lebecsátott magzatvízmennyiség 1138 (500–1800) ml volt. Mindegyik donor-magzat oligohydramnionjának mennyisége nőtt és az 5 közül 2 recipiens ikermagzatnak szülés előtt oldódott a polyhydramnionja. A dekompresziós amniocentesis az intraamniális nyomást a szövődmenymentes terhességek szintjére csökkentette.

Az intraamniális nyomás szerepe az iker-iker transzfúziós szindrómában nem tisztázott. A polyhydramnion növeli a belnyomást, a koraszülés rizikóját és következményesen a perinatalis halálozást. A belnyomás csökkentése kisebbíti a méh feszülését és következményesen késlelteti a koraszülést. Másrészt javítja a lepény hemodinamikáját, egyensúlyba hozza a véráramlást.

Jakobovits Antal dr.

A hármas ikerterhességekben származó újszülöttek morbiditása és halálozása. Kaufman, G. E. és mtsai (Malone, F. D.: Division of Maternal-Fetal Medicine, New England Medical Center, Box 360, 750 Washington Street, Boston, MA 02111, USA): Obstet. Gynecol., 1998, 91, 342.

A szerzők intézetében 4,5 év alatt 55 hármas ikerterhes szült 165 magzatot. In vitro fertilisatio és gameta intrafallopian bevitel következménye volt 32 (58%), peteérés indukció méhen belüli inszeminációval 14 (25%) és 9 (16%) spontán bekövetkezett terhesség volt. A terhességek kora 32,1 (20,4–37) hét volt. Császármetszést 48 esetben végeztek.

A tisztítatlan perinatalis halálozás 121/1000 hármas szülés volt. A 165 hármas ikerújszülött közül 8-nak (4,8%) volt nagyobb veleszületett fejlődési rendellenessége. Az újszülöttek túlélése hasonló volt a hasonló terhességi korban született szinguláris és kettes ikrekéhez. A születési sorszámok szerint a kimenetelben különbség nem volt. Az egymagzatos és kettes ikerújszülöttekkel szemben klinikailag szignifikáns különbség a koraszülöttek retinopathiájában nem volt észlelhető.

Jakobovits Antal dr.

Többses szülés és koraszülés. Keith, L. G. és mtsai (333 East Superior Chicago, IL, USA): Prenat. Neonat. Med., 1998, 3, 125.

A kettes ikrek születésének gyakorisága az utóbbi két évtizedben drámaian nőtt, 1980 és 1995 között 18,9‰-ról 24,8‰-re. A hármas és többses ikreké 37/100 000 élve szülésről 1980-ban 127,5/100 000-re. A szaporodás okai lehetnek az anyák idősebb volta, az első szülők több mint 30%-a 30 évesnél idősebb, továbbá az asszisztált reprodukív technológiát gyakrabban veszik igénybe.

Az Egyesült Államokban 1995-ben a multiplex születek az élveszületeknek 2,6%-át tették ki. A kis szám ellenére az összes koraszülés 13%-át és a kis súlyúak 20%-át tették ki. A kettes ikrek 51%-a és a hármasok 91%-a koraszülött. A terhességi korhoz viszonyítva kis súlyú volt a kettes ikrek 35,63%-a és a hármasok 36,57%-a. Ennek ellenére a kettes ikrek 52,24%-a és a hármasok 91,52%-a 2500 g-nál kevesebbel jött világra. Az újszülöttkort túlélő ketteseknek 1,7 és a hármasoknak 2,9%-a súlyos rokkantságban szenved és relatív kockázata magasabb az egyes terhességekkel szemben.

A koraszüléssel társult tényezők: idő előtti burokpedés, a méh túlságos kitágulása, polyhydramnion, szubklinikai fertőzés, szülés előtti vérzés, cervixelégtelenség, placenciós eltérés, pszichés stress. A monochorialis ikrek szignifikánsan korábban születnek, mint a dichorialisok. A monochorialis-diamniálisok 59,1%-a és a dichorialis-diamniálisok 41,6%-a a terhesség 36. hete után jött világra. A monochorialis-diamniálisok terhességtartama 12,75 nappal, azaz 1,8 héttel volt rövidebb, mint a dichorialis-diamniálisoké.

Jakobovits Antal dr.

A lepény vasculatura színes Doppler energia besugárzása monochorialis ikrekben: az arteria-arteria anastomosisok hiánya iker-iker transzfúziós szindrómában. Denbow, M. L. és mtsai (Fisk, N. M.: Institute of Obstetrics and Gynaecology, Imperial College School of Medicine, Goldhawk Road, London W6 0XG, Anglia): Br. J. Obstet. Gynaecol., 1998, 105, 760.

A monozygota ikrek ²/₃-ának monochorialis lepénye van. A monochorialis ikrek 10–15%-ának szövődmeny az iker-iker transzfúzió. A szerzők 2 év alatt 40 ikerterhest vizsgáltak. Arteria-arteria anastomosisot mutattak ki a terhesség alatt 21 (52,5%) (A csoport) és ez hiányzott 19 (47,5%) (B csoport) esetben. Az A csoport minden placentájában színes Doppler készülékkel arteria-arteria anastomosisokat mutattak ki. A B csoport 19 lepényéből ez 12 (63%) esetben nem sikerült. A B csoport 19 terhességéből 11-ben (58%), az A csoport 21 terhességéből viszont csak 1-ben (5%) kórisméztek iker-iker transzfúziót.

Arteria-arteria anastomosisot az iker-iker transzfúziós 12 terhességből egyben (8%) és a 28 ép terhességből 20-ban (71%) mutattak ki. A megszületett lepények injekciós vizsgálatával az iker-iker transzfúziós esetek közül 3-ban (25%) mutattak ki arteria-arteria anastomosisot és a 28 ép terhességből 25 (89%) esetben.

Az iker-iker transzfúzió nélküli esetek 89%-ában arteria-arteria anastomosisok voltak, viszont az iker-iker transzfúziós szindrómásokban csak 11%-ban. Az arteria-arteria és/vagy vena-vena anastomosisok az ikrek között kétirányú véráramlást tesznek lehetővé, megelőzve a haemodinamiás egyensúlyzavart és így az iker-iker transzfúziót. Színes Doppler-szonoográfiaival könnyebb a mellül elhelyezkedő lepényben az arteria-arteria anastomosis kimutatni. Szerzők vizsgálati azt mutatják, hogy szignifikánsan kisebb (5%) valószínűsége azoknak a monochorialis ikreknek a transzfúziós szindróma kifejlődésére, akiknél kimutatják az arteria-arteria anastomosisot. Ezeknek a kilátásuk 12% a perinatalis veszteségre. Akiknél ilyen anastomosis kimutatás nem sikerül, azokban a kilátás 58 vs. 40%. A 20. héten az arteria-arteria anastomosisokat az esetek 60 és a 24. héttől 95%-ban sikerül kimutatni. A színes Doppler-vizsgálat a 2. trimeszter elejétől ajánlatos monochorialis ikrekben.

Jakobovits Antal dr.

Anencephalia a monozygota ikrekben és az ismétlődés kockázata. Frints, S. G. M. és mtsai (Department of Clinical Genetics, University Hospital Maastricht, Hollandia): Prenat. Diagn., 1998, 18, 867.

Az anencephalia gyakrabban fordul elő kettős, különösen a monozygota ikerben (2%), mint a szinguláris terhességekben (1,4‰). Egyes szerzők szerint ugyanaz a hibás fejlődési folyamat idézi elő a monozygota ikerképződést, mint az anencephaliát ikerben. A monozygota ikerképződés és az anencephalia középvonal fejlődési defektnek tekintendő. A középvonal terület része annak a primér fejlődési területnek, amely helyet ad a korai blastogenesisnek az embryonalis fejlődés első 4 hetében. A blastogenezist a fibroblast növekedési faktorok és receptorok, a retinoid sav és receptorai szabályozzák. Multifaktoriális történések, mint a hypothermia, besugárzás, az anya diabeteze, anti-epileptikus szerek a terhességben az elsődleges fejlődési mező diszregulációját eredményezhetik. Középvonal defektusok (beleértve az anencephaliát) gyakrabban (10–20%-ban) fordulnak elő összenőtt ikerben. A legtöbb középvonal defekt sporadikus és a recidíva veszélye kicsi. Az anencephaliának autoszomális recesszív tiszta formáját nagyon kevés családban észlelték és közölték. Majdnem minden esetben a szülők vérrokonok voltak vagy iráni zsidók.

Az anencephalia előfordulása az egyik vagy mindkét monozygota ikerben feltehetőleg multifaktoriális eredetű blastogen defekt. A neurális cső defekt recidíva veszélye nem vérrokon házaspárnak a terhességben, akinek negatív a családi anamnesise, nagy valószínűséggel kicsi (2–3%).

Jakobovits Antal dr.

A jóindulatú elváltozások miatt végzett méheltávolítások alternatívái. Scialli, A. R. (Department of Obstetrics and Gynecology, 3800 Reservoir Road NW, Washington, DC-20007-2197, USA): *Int. J. Fertil.*, 1998, 43, 186.

Az Egyesült Államokban a méheltávolítás a második leggyakoribb nagyobb műtéti beavatkozás, amelyet megközelítőleg évente 590 000 esetben végeznek. Sok rendellenesség, ami miatt hysterectomiát végeznek, hormonokkal vagy belgyógyászati kezelhető lenne, másokat kisebb sebészi eljárással lehetne megoldani.

Szerző áttekinti azokat a betegségeket, amelyek miatt méheltávolítást végeznek. Uterus myomatosis (leiomyoma, fibroidok) két csoportra osztható: 1. akiknek panaszt okoz és 2. mellékleteként derül ki vizsgálatkor. Egyesek a myoma malignussá válásától való félelem miatt javasolják a műtétet, holott a leiomyosarcoma 10 000 nő közül egyben fordul elő. A dysmenorrhoeát és menorrhagiát analgeticumokkal vagy szájon át szedhető fogamzásgátlókkal lehet gyógyítani. Az esetleges anaemia jól kezelhető vas adásával.

A myomás góc eltávolítását myomectomiának nevezik. Több góc esetén a laparoszkópos eltávolítás fűrészt, így a hasmetszés nem helyettesíthető laparoszkópiás beavatkozással. Submucosus gócot hysteroscopia segítségével lehet resectoscop alkalmazásával eltávolítani. A laparoszkópiás kezeléshez sorolható a miolízis lézer kristállyal vagy kauterrel. Ezek a módszerek nagy és mélyen elhelyezkedő góccal esetén nem használhatók. Mivel a myoma hormontól függő daganat, a mesterséges menopausa GnRH adásával jöhet szóba. Ez azonban hőhullámot, hüvelyszárazságot, csonttrikulást idéz elő. Kezelés megszüntetése után a zsugorodott myoma ismét növekszik.

Minden ötödik méheltávolítás „dysfunctionalis méhvérzés” miatt történik. A méh nagysága normális. Abnormális vérzés előfordulhat peteérésnél vagy anélkül. Mindkettő szájon át szedhető fogamzásgátlókkal kezelhető. Ha a gyógyszeres kezelés nem segít, szóba kerül az endometriumroncsolás. A destrúció hysteroscopia segítségével elektrosebészeti deszikkációval, reszekcióval és lézerablációval végezhető, esetleg hődestrúcióval.

A hysterectomiák közel 20%-át endometriosis miatt végzik. A góccal laparoszkópiás ablációja vagy reszekciója a betegeknek legalább a felét panszmentessé teszi. Gyógyszeresen a danazol, orális fogamzásgátlók, GnRH agonisták alkalmazhatók.

Prolapsus miatt a méheltávolítások 15%-a történik, ami pesszárium felhelyezésével elkerülhető.

Idült medencei fájdalom miatt végzik a hysterectomiák 10%-át. Alhasi fájdalmat okozhat gyomor-bél, vizeletkiválasztó rendszer, orthopaed, reumás és pszichiátriai betegség.

A gondos kivizsgálás elkerülhetővé teszi a méheltávolítást.

A megfelelően informált asszonyt meg kell győzni a megfelelő választási lehetőségéről.

Jakobovits Antal dr.

A menorrhagia epidemiológiája. Andersson, K., Rybo, G. (Department of Obstetrics and Gynaecology, Sahlgrenska University Hospital, East Hospital, Göteborg, Svédország): *Gynaecol. Forum*, 1997, 2, 6.

Menorrhagia az a rendszeres, súlyos vérzés a secretió endometriumból, ami meghaladja a 80 ml-t. Svéd tanulmány szerint az átlagos normális menstruációs vérvesztés $43 \pm 2,3$ ml. A tolerancia felső határa feletti vérvesztés fokozott vasdeficit veszéllyel jár. A vizsgálatok azt mutatták, hogy a 60–80 ml-es vérvesztés a haemoglobin és szérum vas koncentráció jelentős csökkenését vonja maga után. 80 ml felett ezek a paraméterek még kifejezettebbek. A svéd népességben a nők 11%-ának menstruációs vérvesztése meghaladja a 80 ml-t, 15%-a 70 ml-t és 19%-a a 60 ml-t. Az angol adatok a svédéhez hasonlóak, a kínaiak menstruációs vérvesztése viszont súlyosabb, mint az európai nőké. A menstruáció tartama és a vérvesztés között párhuzam van. Amikor a menstruáció 7 napnál tovább tart, az átlagos vérvesztés meghaladja a 80 ml-t. A normális menstruációs vérvesztés 79%-a az első 2 és 92%-a az első 3 napon következik be. A menorrhagiás nők megfelelő adatai 69 és 86%. A menstruációs vérvesztés átlaga nem különbözik a 15, 23, 30, 40, 45 és 50 évesek között. A menorrhagia a 15 évesek csoportjában a legritkább és az 50 évesekében a legtöbb. A szült nőknek enyhén súlyosabb a vérvesztése, mint a nulliparáknak. A két-petéjű iker menstruációs vérvesztése között szingifikáns összefüggés nincs, de a monozygotákban korrelációt találtak. A 200 ml-nél több vért vesztő nők 40%-ának myomás volt a méhe. A 80–100 ml-es vérvesztés esetén a myomagyakoriság mintegy 10%-os. Menorrhagiás nőkben méhnyálkahártya-polypot 3,8%-ban és hyperplasiát 2,3%-ban

találtak. A réztartalmú méhen belüli eszköz a menstruációs vérvesztéséget 50–75%-kal növeli.

Jakobovits Antal dr.

Perinatalis kérdések

Az iker-iker transzfúziós szindróma kóroktana és kezelése. Duncan, K. R. és mtsai (Centre for Fetal Care, Imperial College School of Medicine, Queen Charlotte's and Chelsea Hospital, Goldhawk Road, London W6 OXG, Anglia): *Prenat. Diagn.*, 1997, 17, 1227.

Az iker-iker transzfúzió a középső trimeszterben kezdődik. A halálozás eddig 80–100% volt, főleg a polyhydramnion okozta koraszülés miatt. A lepény anastomosisok kétféleképpen: felszínesek és mélyek. A felszínesek a chorialis lemezen vannak és lehetnek arterioarteria vagy venovenosusok. Ezek potenciálisan kétirányúak. A mély anastomosisokon keresztül egy cotyledo arteriális ellátást kap az egyik ikermagzattól és a vénás vért a másik vezeti el. A felszínes anastomosisok az egyik magzat méhen belüli elhalásakor jutnak szerephez, az elhalt vérnyomása esik, illetve megszűnik, ekkor a túlélőből vér préselődik az elhaltba a felszínes anastomosisokon keresztül.

Az ikrek közti transzfúzió normális jelenség monochorialis ikrekben. A koraszülött monochorialis ikermagzatok 27%-ának megszületés előtt keletkezett agyi fehérállománykárosodása van anélkül, hogy a másik magzat meghalt volna. A középső trimeszterbeli transzfúziós szindrómában kevesebb számú anastomosis van és valószínűbb, hogy szoliter mély arteriovenosus összeköttetés is létezik. A nem transzfúziósoknak mindhárom típusú anastomosisból több is van, a többség felszínes, amelyekben a vér mindkét irányba folyik és egyensúlyban van. Transzfúzió esetén csak egyirányú arteriovenosus anastomosis van, a kompenzáló felszínes anastomosisok hiányoznak, vagy alig vannak. Az arterioarterialis anastomosisok majdnem kizárólag olyan monochorialis terhességekben vannak, amelyekben transzfúziós szindróma nem fejlődött ki. A recipiens ikérjuszulttben relatív hipertenziót

figyeltek meg és a potens vasoconstrictor endothelin I plasma szintje 2–3-szor nagyobb a recipiensekben, mint a donorokban. A pozitív tartózkodási transzlucens elváltozás 38%-os gyakoriságú az iker-iker transzfúziós szindrómában. A transzfúziós szindróma modern diagnózisa a középső trimeszterben a következményes polyhydramnion-oligohydramnion jelenlétén alapul. A polyhydramnionban levő magzat diszkordáns növési.

A prognózis a 2. trimeszterben kedvezőtlen. Agresszív magzatvíz-lebocsátás szükséges: minden 10 cm magzatvíz térfogat index növekedésre egy liter. Az agresszív amniocentesis azonban csak az esetek $\frac{1}{3}$ -ában hatásos. A perinatalis túlélés korlátolt és csak azokban a donorokban figyelhető meg, akik húgyhólyagja ismét telődik.

A szelektív magzatredukció nem a megfelelő kezelési eljárás, mivel a perinatalis elhalás 50%-os. A magzatvíz-redukció a perinatalis túlélést $\frac{2}{3}$ -ról 80%-ra javította. Javulás következhet be az elválasztó sővény átstúrálásával (így mesterséges monoamniális terhesség jön létre).

Lézer fotókoagulációval az összes chorialis felszínes eret, amely keresztezi az ikrek közti szeptumot, zárni kell. A perinatalis túlélés csak 53%-os.

Jakobovits Antal dr.

Termékenység, meddőség

A férfiak reprodukív egészségének kockázata. Best, K. (Cím nincs): *Network Family Health Internat.*, 1998, 18, 7.

A férfiak reprodukív egészségének veszélye különböző. Némelyek: a nemi úton terjedő betegségek megelőzhetők, azonban az ismeretlen, meg nem előzhető nemi úton terjedő betegségek nemcsak a férfi fertilitását és egészségét fenyegetik, hanem a nemi partnerét is. További fenyegető veszélyek a környezeti toxinok, amelyek csökkentik a spermiumok számát és így redukálják a fertilitást. A prostata- és hererák meg nem előzhető, de másokra nem jelentenek kockázatot.

A gyulladások elzárhatják az ondóvezeteket, mellékhere-gyulladást okozhatnak. A Neisseria gonorrhoeae és a Chlamydia trachomatis a leggya-

koribb okai a mellékhere-gyulladásnak heterosexuális, 35 évesnél fiatalabb férfiakban. Amikor a spermium transport vezeték mindkét heréből fertőzött, az infertilitás gyakorisága elérheti a 40%-ot.

Az AIDS érában a nagyobb figyelem fókuszába kerültek a szexuálisan átvihető betegségek, mint olyan tényezők, melyek elsődlegesen fenyegetik a reprodukív egészséget. A tradicionális betegségek gyakran tünetmentesek, vagy antibiotikumokkal könnyen kezelhetők, látszólag következmények nélkül. Ezek a nemi úton átvihető betegségekben szenvedő férfiak indirekt módon a partnerüket fertőzve a nők fertilitását károsítják, akik az ő gyermekeiket külnék. Ma már ismeretes, hogy ezek a nemi úton átvihető betegségek a férfiak fertilitását is csökkentik. A fertőzések elzárhatják az ondóvezeteket vagy mellékhere-gyulladást okozhatnak. Az infertilis férfiak és nők gyakran fel sem ismerik vagy elfelejtik a gyulladást. Különösen a fejlődő országokban a meddőségért a nőket hibáztatják, vagy elválnak tőlük, abban a hitben, hogy csak kizárólag a nőkben lehet a hiba. A Világ Egészségügyi Szervezet által vizsgált 5800 házaspárnak több mint a felében az infertilitás oka a férjben volt, vagy legalábbis részt vevő tényező volt.

A nemi úton terjedő kórokozók férfiakban és nőkben rákot idézhetnek elő. A végbél, hímvessző, méhnyak, hüvely és vulva majdnem mindegyik rákját – úgy hiszik – a papillomavírus okozza. A kondom megvéd mind a bakteriális, mind a vírusfertőzéstől, beleértve a HIV-fertőzést is. Bizonyos környezeti tényezők: az ivóvíz arzéntartalma, az aflatoxin szennyezett gomba férfiinfertilitást okozhat. Az apa bizonyos toxinok ártalmának kitétele kihat az utódokra: vetélést, születési defektet és gyermekkori rákot idézhet elő. Koppenhágában kimutatták, hogy az átlagos spermiumszám mintegy 50%-kal csökkent az utóbbi fél évszázad alatt. Ezt a világot más részein is megfigyelték; táplálkozási, szociális, gazdasági vagy környezeti behatások tükröződése lehetséges.

A prostatarák az afrikai származásúakban jelentősen gyakoribb, mint a fehérekben. Az Ázsiából bevándoroltaknak, akik Amerika nyugati partjain élnek, gyakrabban van pros-

tatarákjuk, mint az Ázsiában marad-
taknak. Ez környezeti tényezőkre
utal. Az állati eredetű zsírok is sze-
repet játszhatnak. A vasectomia hatá-
sa sem a prostata-, sem a hererákra
nem bizonyított. Újabb vizsgálatok
azonban Indiában és Kínában ezt
nem zárják ki. A férfiaki circumcisiója
és a HIV (human immunodeficiens
vírus) fertőzés között összefüggés
nincs. A nők circumcisiója vagy szemé-
remtest-csonkítása vizelési, men-
struációs problémákat, pszichés trauma-
t, fájdalmas közönsülést, szülési ne-
hézséget és gyulladás miatt infertilitá-
st okozhat.

Jakobovits Antal dr.

**Két embryo bevitel – a jövő fényes-
nek látszik.** Meldrum, D. R. és Gard-
ner, D. K. (Center for Advanced
Reproductive Care, Redondo Beach,
CA 90277, USA): N. Engl. J. Med., 1998,
339, 624.

Sok normálisnak látszó embryo gene-
tikailag abnormális és csak kevésnek
van meg az a glikolitikus aktivitása,
ami a beágyazódáshoz szükséges.
Ezért matematikailag majdnem bizo-
nyos, hogy a terhességi ráta minden
egyestől további embryo bevitelével nő.
Az embryo csökkent minősége a ter-
hességi rátát redukálja. Újabb vizsgá-
latok kimutatták, hogy a blastocysták
beágyazódási rátája nagyobb, mint
a 3 napig növekvő embryoké, akár
40%-kal vagy többel is. Ilyen ma-
gas implantációs ráta mellett két blas-
tocyta bevitel kiváló terhességi rá-
tát ad.

Várható, hogy két blastocysta be-
vitel megoldja a sokmagzatos iker-
kérdést, kiküszöbölve azok költséges
és tragikus kimenetelét, az egy vagy
több magzat fájdalmas szelektív ve-
teltetését. A szerzők reménykedve
néznek a jövőbe, amikor egyetlen
blastocysta bevitel lesz a szokásos és
rendszeres eljárás az infertilis párok
kezelésében.

Jakobovits Antal dr.

**A multiplex szülések veszélyének
csökkentése in vitro fertilisatio után
két embryo bevitelével.** Templeton, A.
és Morris, J. K. (Department of
Obstetrics and Gynaecology, Aber-

deen Maternity Hospital, Cornhill
Rd., Aberdeen AB25 2ZD, Skócia): N.
Engl. J. Med., 1998, 339, 573.

A multiplex (hármast vagy többest)
szüléseknek orvosi, szociális és gaz-
dasági következményei vannak, főleg
a többest szülések túlélőinek túlsá-
gos morbiditása miatt. A probléma
a ciklusok kezeléséből és a nagyszámú
embryo beviteléből adódik.

A szerzők 25 240 asszony 44 236
ciklusát vizsgálták. A betegek 63%-
ának egy, 20%-ának két, 8%-ának há-
rom és 9%-ának több mint három
kezelési ciklusa volt. Az átlagos élet-
koruk 34 ± 4 (18–52) év és az infertili-
tásuk fennállása 6 ± 4 (0–20) év volt.
Az in vitro fertilisatio javallata: méh-
kürt betegség 50%, ismeretlen eredetű
infertilitás 35%, endometriosis
10% és egyéb ok 12%.

Az idősebb életkor, méhkürt eredetű
infertilitás, négy vagy több in
vitro fertilisatio kísérlet és a hosz-
szabb ideje fennálló infertilitás mind
jelentősen csökkent mind a szülés,
mind a többest szülés kilátásait. Ami-
kor csak két petesejtet termékenyít-
nek meg és csak ennyi áll rendelkezé-
sre, a kilátás mind az egyes, mind
a többest terhességre csökkent. Ami-
kor két petesejtnél többet fertilizál-
nak és 3 embryót visznek be, az jelen-
tősen nem növeli a szülések kilátását
a két embryo bevitelével szemben, de
növeli mind a kettest, mind hármast
ikrek születésének kilátását.

Minden életkor csoportban, ha
több mint 4 petesejtet fertilizálnak,
a szülések kilátása nem nagyobb,
mint mikor 3 embryót visznek be a
méhbe, vagy csak két embryót transz-
ferálnak. A szülések száma jelen-
tősen nő a megtermékenyített pete-
sejtek számával, akár 2 vagy 3 em-
bryót visznek be. A 30, 35 és 40 éves
nők szülésének rátája (per bevitt em-
bryo) és a multiplex szülések (mint az
összes szülés százaléká) a megtermé-
kenyített petesejtek számával (és így
a bevitelre rendelkezésre álló) és át-
vitt embryók számával arányos.

A 40 évnél idősebb nők in vitro
fertilisatio és embryo transzfer után
rendszerint kettest és hármast ikreket
szülnek. A betegek korával csökken
a multiplex terhesség kilátása, ugyan-
csak csökken a megelőző infertilitás-
kezelések, az in vitro fertilisatio kísér-
letek és a hosszú ideje fennálló in-
fertilitások után. Bizonyosnak látszik,

hogy amikor négyestől több petesejtet
fertilizálnak, a rendelkezésre álló
embryók száma a kimenetelre nézve
fontosabb, mint a méhbe vitt em-
bryók száma. Amikor több mint 4
embryót fertilizálnak, a születési ráta
hasonló, akár 3 vagy 2 embryót transz-
ferálnak. Ha csak két petesejtet ferti-
lizálódott, kicsi a választási lehetőség,
de ha több mint 4, jobb a választási
lehetőség, amit a nagyobb terhességi
ráta is tükröz. A méh befogadó-
képessége a minden vagy semmi elve
alján működik. Amikor a méh
receptív és az embryónak jó a be-
ágyazódási képessége, a nagyszámú
embryóból kiválasztott háromnak
jobb a kilátása a kettest vagy hármast
ikrekre, mint a kettőre.

Amikor több mint 4 embryo fer-
tilizálódott és áll rendelkezésre, 2 em-
bryo bevitel nem csökkenti a ter-
hesség kilátását, de csökkenti a multi-
plex szülést. Ez minden életkorra
érvényes. Amikor csak 3 vagy 4 em-
bryo fertilizálódott és az asszony kora
40 év körüli, a terhességi ráta kissé
növekszik, amikor 3 embryót visznek
be, de a multiplex szülések száma is
nő. Amikor csak 2 embryo áll rendelkezé-
sre, a kimenetel nem jobb, a ki-
látás a terhességi rátára kisebb.

A végső konklúzió az, hogy az
élvesszülések kilátása a megtermé-
kenyített petesejtek számával áll össze-
függésben, feltehetőleg a bevitelre al-
kalmas embryók nagyobb választási
lehetősége miatt. Amikor 4, vagy több
fertilizált petesejtet áll rendelkezésre
transzfer céljára, az asszony kilátása a
szülésre a mindössze 2 embryo be-
vitelével nem csökken. Több embryo
bevitel növeli a multiplex szülés koc-
kázatát.

Jakobovits Antal dr.

**Friss és fagyasztott embryo bevitel-
ével eredményeződött ikerterhesség.**
Abusheikha, N. és mtsai (Bourn Hall
Clinic, Bourn CB3 7TR, Anglia): Hum.
Reprod., 1998, 13, 2130.

A szerzők 31 éves beteget 3 éve el-
sődleges subfertilisásban szenvedő. A
férj oligozoospermias. Háromszor
már végeztek peteérés-indukciót és
méhen belüli inszeminációt sikertelenül.
Az első embryo transzfer in vitro
fertilisatio után sikertelen, de a má-
sodik sikeres volt és kihordott fiút
szült. A harmadik in vitro fertilisatio

kísérletnél csak két petesejtet kaptak és csak egy termékenyült meg. A beteg kérte, hogy ezt a múltkori, előbb megtermékenyített és mélyfagyasztottal együtt vigyék be, ami meg is történt. A 35. napon ultrahanggal két magzati szív működést figyeltek meg. Az asszony később egészséges fiút és leányt szült.

Jakobovits Antal dr.

Hármas ikerterhesség és szülés kerek fejű ondósejtek intracytoplasma injekcióval. Kilani, Z. M. és mtsai (The Farah Hospital, Zahran, PO Box 5323, Amman 11183, Jordánia): Hum. Reprod., 1998, 13, 2177.

Az 52 éves férfinak 10 éven át volt megelőző gyermektelen házassága. Jelenlegi felesége 25 éves, két éve meddő házasságban élnek. Az ondóvizsgálat szerint az ondósejtek 100%-osan kerek fejűek. Két eredménytelen kezelés után, a 3. során 9 petesejtet szíváltak le a hüvelyen keresztül. Mind-egyiket mikroinjektáltak a kerek fejű ondósejtekkel, ami 8 embrió eredményezett. Négy embrióvitteket be a méhbe. Két hét múlva a HCG reakció pozitív lett. Később ultrahanggal 4 petezsákot mutattak ki. A következő vizsgálat egy embrió eltűnését és 3 élő voltát bizonyította. Zavartalan volt a terhesség. A 35. héten császármetszéssel hozták világra a 2000 és 1550 g-os fiúkat és a 2250 g-os lányt. Hat hónapos korukban normálisan fejlődnek.

A globozoospermiát eddig a meddőség okának tekintették. Az acrosomalis fedő és az acrosomalis enzimek hiánya folytán ezek az ondósejtek nem képesek a zona pellucidán és az oolemmán át a petesejtet megtermékenyíteni. Ezeket kihagyva a kerek fejű ondósejtek képesek az oocytát fertilizálni.

Jakobovits Antal dr.

Onkológia

Emlőrák-prevenció tamoxifennel: kettős vak, randomizált, kontrollált tanulmány hysterectomisált nőknél. Veronesi, U. és mtsai (European Institute of Oncology, Milano, Olaszország): Lancet, 1998, 352, 93.

A tamoxifen gyenge ösztrogén és anti-ösztrogén hatású gyógyszer, amelyet az emlőrák kezelésén kívül kb. egy évtizede egészséges nőknél is alkalmaznak a mellrák megelőzése céljából. A tamoxifen mellékhatásaként azonban számolni kell az endometriumkarcinóma esetleges kifejlődésével, ezért kizárólag olyan egészséges önkénteseket vontak be a kemoprevenció céljából történő tamoxifen trialbe, akiknek a méhét eltávolították. A vizsgálatokat etikai bizottság engedélyével végezték és a beválasztott személyek beleegyező nyilatkozatot írtak alá.

A tanulmányt 1992-ben kettős vak, randomizált, placebokontrollált, multicentrikus vizsgálat keretében kezdték el. A hysterectomisált nőket két csoportba sorolták: az egyik csoportnak 20 mg tamoxifent (per os pro die), a kontroll csoportnak pedig placebót adtak 5 éven keresztül. A tamoxifen kezelés befejezése után további 5 évig kontrollálták a vizsgálati személyeket.

Az eredmények előzetes kiértékelésére 1997-ben került sor. Ezen idő alatt 5408 nőt randomizáltak, közülük azonban csak 149 esetet tudtak 5 évig kezelni. A többiek különböző okok miatt kiestek a vizsgálatból. A medián követési idő 46 hónap volt. Az eredetileg randomizált populációban 41 esetben fejlődött ki emlőrák, de emiatt nem történt halálozás. Nem volt különbség az emlőrák előfordulási gyakoriságában a placebo, ill. a tamoxifennel kezelt csoport között (22 vs. 19).

Érdekes megfigyelés, hogy statisztikailag szignifikáns mértékben csökkent az emlőrák incidenciája azoknál a nőknél, akik a tamoxifennel egyidejűleg hormonpótló kezelésben részesültek (1/362). Ezzel ellentétben abban a csoportban, akik csak placebót kaptak a hormonpótláson kívül, 8 esetben alakult ki emlőrák (8/390). Ezen túlmenően a tamoxifennel kezeltéknél a placebo csoporthoz viszonyítva szignifikánsan megnövekedett a vascularis mellékhatások előfordulása és a hypertriglyceridaemia.

Ezen előzetes vizsgálatok alapján megállapítható, hogy a tamoxifen kemopreventív hatása nem jelentkezett egyértelműen a placebóval kezelt csoporttal összehasonlítva. Azoknál a nőknél azonban, akik egyidejűleg hormonpótló kezelésben részesültek

és tamoxifent is szedtek, inkább jelentkezett a tamoxifen jótékony hatása. A vizsgálati csoportban az 5 éves követési idő alatt emlőrákos halálozás nem fordult elő.

A tamoxifen kemopreventív hatásának egyértelmű bizonyítása céljából rendkívül fontos az 5 évet meghaladó, hosszan tartó kezelést követő vélemény kialakítása azzal kapcsolatban, hogy a tamoxifen jótékony hatása mennyiben múlja felül a szer alkalmazásának kockázatát.

[Összefoglalva, nem szabad figyelmen kívül hagyni azt a tényt, hogy a tanulmányban az emlőrák szempontjából alacsonyabb kockázatú hysterectomisált személyek vettek részt, akik a női populációnak csak kis hányadát reprezentálják. Véleményem szerint – más irodalmi adatokkal összhangban – a tamoxifen profilaktikus hatása az emlőrák vonatkozásában további megerősítést igényel egészséges nők esetében.]

Számel Irén dr.

Neurológia

Meningizmus – a herpes zoster szövődménye. Bredlich, R.-O. és mtsai (Abt. Dermatologie des Klinikums der Universität Ulm und Abt. Neurologie und Psychiatrie des Bundeswehrkrankenhauses Ulm, Németország): Dtsch. med. Wschr., 1998, 123, 1035.

A herpes zoster (HZ) másodlagos fertőzés következménye, részleges HZ-vírus immunitás v. primer bárányhimlő fertőzés után a vírus aktivációja következtében sokszor tünetmentes évek után keletkezhet. A 6. és 7. évtizedben fordul elő leggyakrabban. A betegség rizikótényezői immunszuppresszió, krónikus és malignus betegségek, de banális fertőzések, trauma v. intenzív fényhatás is reaktiválhatja a kórokozót. A típusos lefolyás és tünetek mellett elég gyakoriak a különböző neuralgiák, sőt idegrendszeri szövődmények sem ritkák, melyek miatt a korai szisztémás aciclovir terápia elkerülhetetlen.

A 26 éves férfi kifejezett fejfájás és mellkasfali erythema miatt került felvételre. 10. életéve előtt bárányhimlője volt, de komolyabb betegségre nem

emlékszik. Öt nappal intézeti felvétele előtt meghüléshez csatlakozó diszkrét, fokozódó erős perzisztáló fejfájás lépett fel, parietálisan, bifrontálisan, majd retrobulbárisan, hányingerrel és hányással együtt. A fájdalomcsillapítók hatástalanok voltak. A harmadik napon figyelt fel először bal mellkasi fájdalomra, melyet erythema megjelenése követett, akkor még hólyagképződés nélkül. Környezetében az utóbbi hetekben sem bányahimlő, sem HZ nem volt. Vizsgálat során a bal X. n. intercostalis beidegzési területén ventrálisan és dorsálisan 10 cm-es erythemák keletkeztek, elszórta papulákkal, vesiculák nélkül. Fizikális statusa egyébként negatív volt, kivéve az idegrendszeri tüneteket.

A VZV IgG-titer >7400 IE/l a serumban és 21 IE/l a liquorban, az IgM titer viszont normális volt, H. simplex, EBV, cytomegalia, mumps és kanyaróvírus, valamint toxoplasma és borelliák meg HIV irányában végzett vizsgálatok szintén negatívak voltak. A liquorban a sejtszám emelkedett, a 932 fvs. 95%-a lymphocytá. Magasabb volt az összfehérje mennyisége is, ami a vér-liquor gát zavarára utalt. Immunfluorescens vizsgálattal (Mikro-Track) az erythemás bőrterületben nem lehetett VZV v. herpes simplex tartalmú sejteket kimutatni. Intrathecalis IgG szintézist, mono- v. oligoclonalis immunglobulinokat ugyancsak nem találtak. Mérsékelt se. és liquor-cukor emelkedéstől eltekintve a többi laboratóriumi vizsgálat negatív volt. A klinikai kép és a poz. szerológiai lelet végeredményben meningizmusra utalt.

A beteget 10 napon át aciclovirral kezelték, napi 3×10 mg/kg-os adagjal intravénásan. A 10. napon a pleocytosis a liquorban már csökkent, de még mindig kóros volt és a bőr felszínén csak elszórta találtak erythemákat, ezért a beteget haza lehetett engedni. Későbbi kontroll során az IgG-VZV-titer a serumban emelkedett, a liquorban változatlan volt; VZV-IgM és HIV-ellenanyag-vizsgálat ismételve is negatív volt. Polymerase-lánreakcióval nem sikerült a liquorban VZV-DNA-t kimutatni.

A HZ-incidencia átlagosan 1,3/1000 lakos évente, ami relatíve magasnak tűnik és az incidencia magasabb életkorban emelkedik, 5–10/1000 lakos. A folyamatot VZV-

reinfecció váltja ki, részleges immunitás v. a latens vírus reaktiválása útján. HZ-ben fiatalabb életkorban HIV infekcióra, non-Hodgkin lymphomákra v. leukaemiákra kell gondolni, míg idősebbekben immun-suppresszív terápiára vagy malignus betegségre. A betegség kezelésében iv. aciclovir infúzió 5–10 napig adva hatásos a sejtekben a vírus-specifikus thymidinkinase-t aktiválja, ami csak a beteg sejtekben található. Az egyéb idegrendszeri szövödményeket táblázatban sorolják fel: post-zoster neuralgia, agyidegparézis, polyneuritis, Guillan-Barré-sy., myelitis, polyradiculitis, myositis, encephalitis, vasculitis stb. Ilyenkor prednisolon javasolt.

Az esetnek az a tanulsága, ha HZ még enyhe bőrtünetek esetében is fejfájással jár együtt, akkor azonnali, nagy adag aciclovirral a további szövödményeket, mint zoster-meningitist v. -encephalitist meg lehet előzni.

Bán András dr.

A prevenció kérdései

A koraszülés megelőzése. Goldenberg, R. L. és Rouse, D. J. (Department of Obstetrics and Gynecology, 618 S. 20th St., OHB 560, Birmingham, AL 35294-7333, USA): N. Engl. J. Med., 1998, 339, 313.

A koraszülés az összes szülés 11%-át teszi ki, de az újszülött-halálozás nagyobb részét és az összes neurológiai rokkantságnak, beleértve az agykárosodásokat is, közel a felét teszi ki. A 32. hét előtti születés, bár az összes szülésnek csak 2%-a, a legtöbb újszülött halálozás és rendellenesség oka. A koraszülések megszűlése: spontán koraszülés közel 50%, sponán burokrepedés mintegy 30%, koraszülés anyai vagy magzati javallat alapján megközelítőleg 20%.

A mechanikus ventiláció, az exogén surfactant, a liberális antibiotikus kezelés, a megfelelő folyadék és elektrolit adás az 1000–1500 g-os újszülöttek 1960-as években észlelt 50%-os halálozását jelenleg 20%-ra csökkentette. Az összes újszülött-halálozás 50–60%-át az 1000 g alatti újszülöttek teszik ki, bár ezek gyakorisága csupán 1%. A koraszülés kevésbé gyakori azokban, akik korán és gyakran keresik fel a terhesgondozót, szemben

azokkal, akik későn és kevesebb alkalommal teszik ezt. Az incompetens vagy szerkezetileg gyenge cervix cerclage-a hasznosnak látszik. A hydroxyprogesteron capronat szignifikánsan csökkenti a koraszülés kockázatát. A különböző pszichés behatások (stressz, aggodalom, depresszió) és a spontán koraszülések összefüggése nem egyértelmű.

Fejlett országokban az alultápláltság és a kevés súlyfelvétel a koraszülés fokozott kockázatával jár. A vitaminok és ásványi anyagok kapcsolata a koraszüléssel összetett. A cink adása csökkenti a koraszülés gyakoriságát. A folsav adása a koraszülésre nem egyértelmű eredményeket adott. Az otthoni méhösszehúzóadások ellenőrzése nem csökkentette a koraszülések gyakoriságát, de növelte a kórházi felvételek és a tocolyticumok használatának gyakoriságát. A tocolyticumok a méh kontrakciókat megszakítják vagy megállítják. A terhességet átlagosan 48 órával meghosszabbítják, ezért magát a koraszülést kevésbé befolyásolják. A bétamimetikumok az agykamrai vérzés kockázatát növelik. Az ágyynyugalom és hidratáció hatása nem meggyőző.

A korai koraszülések 80%-a méhen belüli fetőzéssel társul, ami a burokrepedést megelőzi. A tüneteket okozó és a tünetmentes húgyúti infekciók növelik a koraszülés kockázatát. Majdnem minden nemi úton terjedő betegség, beleértve a szifilisz, gonorrhoeát, chlamydia fertőzést, fokozott koraszülés-gyakorisággal társul. Az antibiotikus kezelés nagy ígéret a spontán koraszülések megelőzésében. Jelenlegi eljárás a 32. vagy 34. héten megrepedt burok esetében a gondos várakozás a fertőzés bármilyen jeléig. Az antibiotikus kezelés csökkenti a chorioamnionitis, az újszülött respirációs distressz szindróma és sepsis kockázatát.

Koraszülés javallatát képezi a praeclampsia és a magzat retardált növekedése. A praeclampsia el nem fogadható veszélyt jelenthet az anyára és a magzatra egyaránt sok esetben. Az aszpirin kis adagjának, ha van egyáltalán, kevés hatása van praeclampsiaiban. A kalcium sem csökkenti a kockázatot. A retardált növekedés vélhetőleg növeli a halvaszületés vagy neurológiai károsodás veszélyét méhen maradás esetén. A jelenlegi eljárás praeclampsia és retardált növe-

kedés esetén a velük társult elhalás vagy rokkantság megelőzése végett a veszélyeztetett magzatok felismerésére a testmozgásokat számolni, a magzati szív működését ellenőrizni, a magzatot ultrahanggal vagy Dopplervéráramlásmérővel vizsgálni. Ha a magzat az elhalás vagy neurológiai károsodás veszélyének van kitéve, világra kell hozni.

A legtöbb koraszülést megelőző törekvés eredménytelen és az a kevés, ami hatásos, beleértve a húgyúti fertőzések, a bakteriális vaginosis kezelését, a cerclage-t a veszélyeztetett terhésekben nem univerzálisan hatások és csak a koraszülésre veszélyeztetettek kis százalékában alkalmasak, illetve alkalmazhatók. A beavatkozások ésszerűbb használatához a koraszüléshez vezető mechanizmusok jobb megértéséhez lenne szükség. Addig a koraszülések gyakoriságának lényeges csökkentése nem valószínű.

Jakobovits Antal dr.

Antioxidáns vitaminok: A cardiovascularis betegségek megelőzése. Lengfelder, W. (Klinik für Kardiologie und internistische Intensivmedizin, Klinikum Minden): Dtsch. med. Wschr., 1998, 123, 1014.

Az igen bonyolult arteriosclerosis magában foglalja az arterioscleroticus plakk keletkezését, annak megrepedését, az endothelsérülés okozta vasoconstrictiót és a helyi thrombosis.

A szabad gyökök oxidatív folyamatai nagy szerepet játszanak az arterioscleroticus plakk kialakulásában. Az oxidálódott LDL-cholesterin növeli az atherogen hatást, mert károsítja az endothelsejteket, azok kevesebb „endothelium-derived nitric oxide”-ot bocsátanak ki, amivel előmozdítják a koronárispazmust és fokozza azok adhaesiós hatását a monocytákra. Utóbbiak gyorsabban kebelezzik be az oxidált LDL-t, mint a nem oxidáltat, és eközben habos sejtekké változnak.

Az antioxidáns A-, C- és E-vitaminok kedvezően hatnak az arteriosclerosis korai szakában: gátolhatják az LDL-nek atherogen oxidált alakba átalakulását, megakadályozhatják a plakk-képződést és annak leggyakoribb megnyilvánulásait, a szívinfarktust és a szélütést.

Különböző országokban felmérték a vitaminok plazmaszintje összefüggéseit a cardiovascularis halálozással, az eredmények azonban egyértelműen nem értékelhetők, mert a folyamatokat a vitaminokon kívül más tényezők is befolyásolják. A vitamingszegység étrendet fogyasztók életvezetése is egészségesebb.

Az E-vitaminnal szerzett megfigyelések sokat ígérnek, az adagtól függően csökkenti a koronáriás szívbetegségeket, de az A- és a C-vitamin esetében már ellentmondóak az eredmények.

Az arteriosclerosis elsődleges megelőzését egyelőre még a hagyományos rizikótényezők kirekesztésétől és nem a vitaminoktól várjuk. Az E-vitaminban gazdag étrend (gyümölcs, főzelék, növényi olajok) ajánlása mégis ésszerűnek látszik.

Kollár Lajos dr.

Genetika

A Down-szindróma gyors és egyszerű prenatalis diagnózisa. Verma, L., Macdonald, P., Leedham, P. és mtsai (LSF Research Unit, Regional Genetic Services, Birmingham Heartlands Hospital, Birmingham, UK): Lancet, 1998, 352, 9.

Az 1970-es évek óta a Down-szindróma prenatalis diagnózisa lehetővé vált általában a 16. gesztációs héten végzett amniocentézissel nyert amnionfolyadék sejtek karyotipizálásával. Az Egyesült Királyságban például évente 40 000 asszonynál végeznek amniocentézist a Down-szindróma fokozott magzati kockázata miatt. Az amnionsejtek citogenetikai vizsgálatát csak a sejtciklus metafázisában lehet elvégezni. Az amnionsejtek tenyésztéséhez kb. 10 ml amnionfolyadék szükséges, a tenyésztési idő (kb. 15 nap) késlelteti a diagnózis megállapítását, ami sok szülői aggodalmat okoz. A vizsgálat költséges és alapos szakképzettséget igényel.

Az 1980-as évek végén a FISH technika (fluoreszcens in situ hibridizáció) bevezetése lehetővé tette a 21 triszómia azonosítását interfázisos, tenyésztetlen amnionsejtekben. Az USA-ban több prenatalis diagnosztikai centrumban bevezették ezt az eljárást a hagyományos citogenetikai

vizsgálat kiegészítőjeként. Noha a FISH technikát különböző genetikai rendellenességek megállapítására az Egyesült Királyságban mindenütt alkalmazzák, nem általánosan elfogadott a Down-szindróma prenatalis diagnosztikájára.

A 21-es triszómia kimutatásának alternatív módja, a 21-es kromoszómán található STR (small-tandem-repeat) markerek PCR amplifikálása és a kromoszóma harmadik példányán található plusz allélnak az azonosítása fluoreszcens alapú módszerrel. Ennek a módszernek a fő előnye, hogy a DNS extractio tenyésztetlen amnionfolyadéksejt mintából történik, kevés folyadékmintára van szükség, gyors és megbízható. Az eredmény objektív, az értékelés minimális szakképzettséget igényel.

A szerzők prospektív vizsgálatban 2167 kóddal ellátott amnionfolyadék mintán elvégezték a 21-es kromoszóma STR markereinek PCR amplifikációját, hogy megvizsgálják a módszer alkalmazhatóságát, diagnosztikus szenzitivitását, megbízhatóságát, árát és az eredményekhez szükséges időtartamot. Az eredmények kontrollja az egyidejűleg rutinszerűen végzett citogenetikai diagnosztika segítségével történt.

Az amnionsejtekből történő DNS extractióhoz 1,5–2,5 ml amnionfolyadékra volt szükség. PCR amplifikációra nagymértékben polimorf, tetranukleotid markereket használtak, mint a D21S11, ami a 21q22.2-re lokalizált (heterozygotaság 90%), az IFNAR, ami a 21q22.1-re (heterozygotaság 83%), valamint a D21S1270 a 21q22-n (heterozygotaság 86%).

A 2139 makroszkóposan tiszta magzatvízminta közül 2083 (97,4%) esetén 2 DNS marker informatív és helyes eredményt adott, ami szerint 2053 magzat normális karyotípusúnak, míg 30, 21 triszómiás Down-szindrómásnak bizonyult, amit a citogenetikai vizsgálat is alátámasztott. A többi 41 tiszta mintából 32 esetben egy extra marker informatív volt. Így ezzel a három markerrel 99,6%-ban informatív eredményhez lehetett jutni.

A makroszkóposan vérrel festenyezett minták 28 (1,3%) alkalmatlanok voltak a DNS-vizsgálathoz. Egy jellegzetes, de nem informatív eredményt adtak. Sem álpozitív, sem álnegatív eredmény nem volt.

A szerzők az általuk végzett prospektív tanulmány alapján kimutatták, hogy a PCR bázisú DNS azonosításon alapuló molekuláris teszt a Down-szindróma prenatális diagnosztikájának gyors és megbízható módja. A módszer kis mennyiségű 1,5–2,5 ml amnionfolyadékából izolált sejteket igényel. A teszt mindazon esetekben informatív, amikor a markerek a szülői kromoszómákon méreteikben különböznek, ami a vizsgált populáció változékonyságától függ. A molekuláris teszt alkalmas mind a 21 triszómiás, mind a kb. 4% kiegyensúlyozatlan, robertsoni translocációs Down-szindróma diagnózisára. A módszer azonban szemben a citogenetikai vizsgálattal a két típus elkülönítésére nem alkalmas. Tekintettel arra, hogy a translocációs esetek 80%-ában az egyik szülő carrier, ami emelkedett ismétlődési kockázattal jár, hasznos volna ezzel a módszerrel is ezeknek az eseteknek az azonosítása. A 21-es kromoszóma rövid karjára lokalizálódó marker használatával erre lehetőség volna. A rejtett szerkezeti átrendeződés által okozott Down-szindróma, mint pl. a DS kritikus régiójának a duplikációja, amely a jelenleg alkalmazott prenatális citogenetikai diagnosztikával nem azonosítható, a molekuláris módszerrel kimutatható lenne. Az egyéb számbeli kromoszóma-rendellenességek, mint 13, 18-as triszómia, valamint a sex kromoszóma aneuploidiák prenatális diagnózisa a 21-es triszómiával együtt, egy multiplex PCR alapú módszer alkalmazásával megoldható. Az egyéb, multiplex fejlődési rendellenességgel és a psychomotoros fejlődés zavarával járó szerkezet kromoszóma-rendellenességek (1 : 2500) kimutatása az adott kromoszóma régióra specifikus DNS marker molekuláris genetikai vizsgálatával történhet.

A vérrel festenyezett minták alkalmatlanok a diagnózishoz, újabb mintavételre van szükség. A szabad szemmel nem észlelhető anyai vér kontamináció nem csökkenti a PCR diagnózis hatékonyságát.

A módszer előnye, hogy az eredmények a mintavétel napján rendelkezésre állnak, szemben a citogenetikai vizsgálathoz szükséges 15 napos időtartammal.

Az automatizált módszer lehetővé teszi legalább 96 minta egyidejű vizs-

gálatát. Objektív eredményt ad, értékek és grafikonok formájában, amelyeket könnyű kiértékelni. Egy vizsgáló évente kb. 5000 amnionfolyadék mintát tudna feldolgozni, beleértve a DNS extractiót is, összehasonlítva az évi 400, sejtenyésztest igénylő, kromoszómaelemzéssel.

A módszerhez szükséges alapvető beruházás egy DNS szekvenáló megvásárlása. (Jelen ára az Egyesült Királyságban 93 000 £.) Az Egyesült Királyságban sok területi genetikai központban már legalább egy ilyen készülék működik, amelynek lehet szabad kapacitása a Down-szindróma prenatális diagnózisára vett minták egyéb mintákkal történő egyidejű futtatására. A molekuláris teszt összköltsége kevesebb, mint 500 £. Az asszisztensek munkaidejének lerövidítésével a PCR alapú 21 triszómia analízis egy költséghatékony, könnyebb megoldás.

Horváth Emese dr.

Kardiológia

Az American College of Cardiology és az American Heart Association állásfoglalása a sildenafil (Viagra) használatára vonatkozóan cardiovascularis betegségek rizikóját hordozó betegek esetében. Cardiology, 1998, 27, 1, 27.

Az American College of Cardiology és az American Heart Association az eddigi ismeretek alapján állásfoglalást tett közzé 1998 augusztusában – mely alkalmasint újabb tapasztalatok nyomán módosításra szorulhat – a sildenafil (Viagra) felírására vonatkozóan, ha az cardiovascularis rizikó szempontjából veszélyeztetett személy számára történik. (E két szervezet által jegyzett konszenzus dokumentum decemberre várható.) Eszerint:

A szer kontraindikált:

- nitráttérapiában részesülő betegeknek (krónikus, tartós hatású, rövid hatású és inhalációs nitrátkészítmények esetén egyaránt) életveszélyes hypotonia kialakulásának veszélye miatt.

Különös óvatosság szükséges:

- coronariabetegségben;
- szívelégtelenségben, ha a beteg vérnyomása, plazmavolumene a normális alsó határán van;
- kombinált antihypertensív kezelésben részesülő betegek esetében;

- a sildenafil felezési idejét megnyújtó állapotokban (pl. erythromycin, cimetidín szedése, máj- vagy vesebetegség stb.).

Teendők akut ischaemiás szindróma kialakulásának esetén:

- utolsó sildenafil dózis időpontjának felderítése (hirtelen vérnyomásesés legvalószínűbb a szer bevitelét követő 24 órán belül; ez az időszak a sildenafil felezési idejét megnyújtó állapotokban hosszabb lehet);

- lehetőség szerint nitrátok adásának kerülése (esetleg béta-receptor blokkolók adása; ha nitrát adása mégis elkerülhetetlen, megfelelő folyadékpótlás és alfa-receptor agonisták adásának lehetősége álljon rendelkezésre);

- akut myocardialis infarctus és instabil angina pectoris esetén a szokásos módon kell eljárni, figyelembe véve a nitrátokra vonatkozó kontraindikációt.

Teendők sildenafil és nitrát (véletlen) együttes adása után kialakult hypotonia esetén:

- nitrát, nitroprussid kezelés azonnali leállítására;

- a beteget Trendelenburg-helyzetbe kell hozni;

- erősítő folyadékpótlás;
- alfa-adrenerg agonisták óvatos (akut ischaemiás szindróma!) adása;
- intraaorticus ballonpumpa.

Keltai Máttyás dr.

Orvosi szociológia

A felnőtt ikrek felelevenítik a gyermekkori szociális helyzetüket és apjuk iskolázottságát. Krieger, N. és mtsai (Department of Health and Social Behavior, 677 Huntington Avenue, Boston, MA 02115, USA): Am. J. Epidemiol., 1998, 147, 704.

A szerzők 352 felnőtt iker nőt tanulmányoztak. Az ikrek 90%-a fehér és közel 60%-a egyetemen végzett, akik az elmúlt 18 év folyamán együtt éltek és még mindig hetenként 1–3 alkalommal érintkeztek egymással. Az ikrek több mint 90%-ának iskolázottsági szintje megegyezett az apjukéval. Több mint 80%-ának szociális helyzete megegyezett a saját gyermekkori szociális helyzetével.

Jakobovits Antal dr.

UVEK Ultrahangvezérelt VESE-EPEKŐZÚZÁS

VESEKŐ



EPEKŐ

LITHOTERÁPIÁS (ESWL) kezelés

„MI MEGYÜNK A BETEGHEZ”

A MOBIL DORNIER COMPACT LITHOTERÁPIÁS RENDSZERE MÁR MŰKÖDIK
AZ ALÁBBI KÓRHÁZAKBAN:

| | | |
|---------------------|--|--------------------------|
| 1. BUDAPEST: | Újpesti Városi Kórház | Telefon: 06 (1) 169-0666 |
| 2. KECSKEMÉT: | Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat Kórháza | Telefon: 06 (76) 481-781 |
| 3. SZEGED: | SZOTE Urológiai Sebészeti Tanszék | Telefon: 06 (62) 490-590 |
| 4. KAPOSVÁR: | Kaposi Mór Megyei Kórház | Telefon: 06 (82) 411-511 |
| 5. DEBRECEN: | DOTÉ Urológiai Klinika | Telefon: 06 (52) 411-600 |
| 6. DEBRECEN: | Kenézy Gyula Megyei Kórház | Telefon: 06 (52) 413-555 |
| 7. OROSHÁZA: | Orosháza Városi Önkormányzat Kórháza | Telefon: 06 (68) 311-166 |
| 8. GYULA: | Pándy Kálmán Megyei Kórház | Telefon: 06 (66) 361-833 |
| 9. SZOMBATHELY: | Vas Megyei Markusovszky Kórház | Telefon: 06 (94) 311-542 |
| 10. GYŐR: | Petz Aladár Megyei Kórház | Telefon: 06 (96) 418-244 |
| 11. VESZPRÉM: | Csolnoky Ferenc Megyei Kórház | Telefon: 06 (88) 420-211 |
| 12. BAJA: | Baja Városi Kórház | Telefon: 06 (79) 422-233 |
| 13. EGER: | Markhot Ferenc Megyei Kórház | Telefon: 06 (36) 411-422 |
| 14. SZOLNOK: | Szolnoki MÁV Kórház | Telefon: 06 (56) 426-633 |
| 15. PÉCS: | POTE Urológiai Klinika | Telefon: 06 (72) 311-522 |
| 16. DOMBÓVÁR: | Dombóvár Városi Kórház | Telefon: 06 (74) 465-844 |
| 17. SOPRON: | Sopron M. J. V. Erzsébet Kórháza | Telefon: 06 (99) 312-120 |
| 18. NAGYKANIZSA: | Nagykanizsa Megyei Jogú Város Kórháza | Telefon: 06 (93) 311-500 |
| 19. SALGÓTARJÁN: | Madzsar József Megyei Kórház | Telefon: 06 (32) 310-222 |
| 20. SZENTES: | Csongrád Megyei Önkorm. Területi Kórháza | Telefon: 06 (63) 313-244 |
| 21. ZALAEGERSZEG: | Zala Megyei Kórház | Telefon: 06 (92) 311-410 |
| 22. SZÉKESFEHÉRVÁR: | Fejér Megyei Szent György Kórház | Telefon: 06 (22) 349-100 |
| 23. SZEKSZÁRD: | Tolna Megyei Kórház | Telefon: 06 (74) 412-211 |
| 24. BUDAPEST: | SOTE Urológiai Klinika | Telefon: 06 (1) 210-0796 |
| 25. VÁC | Jávorszky Ödön Városi Kórház | Telefon: 06 (27) 317-000 |
| 26. BUDAPEST | Bajcsy-Zsilinszky Kórház | Telefon: 06 (1) 260-0933 |
| 27. BERETTYÓÚJFALU | Területi Kórház | Telefon: 06 (54) 402-200 |

Az EPEHÓLYAG-EPEÚT köves megbetegedéseinek ESWL kezelése:
Budapesten a Bajcsy-Zsilinszky Kórház Sebészeti Osztályán történik.
Tel.: 06 (1) 260-0933, 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

Meghűlés, hörghurut, nátha, influenza...

tabletta
oldat

Paxirasol[®]

injekció
orrspray

inhalációs aeroszol

Most már fellelégezhet!

Megkönnyíti a légúti váladék felkötését

Enyhíti a kínzó köhögési inger

Védi az égő, fájdalmas nyálkahártyákat

Javítja az orrlégzést

PAXIRASOL
tabletta, oldat, injekció

Javallatok

Kórosan sűrű nyák- és köpettermeléssel járó akut és krónikus obstruktív légúti megbetegedések, mint például asthma bronchiale, bronchitis, bronchiektasia. A nyákoláselösegítése az orr-garatüreg gyulladásáiban

PAXIRASOL
inhalációs aeroszol

Javallatok

Profilaktikus alkalmazás: a garat-, gége- és légcső nyálkahártya kiszáradásának, illetve a nyák besűrűsödésének megakadályozásáért

Terápiás alkalmazás: a garat-, gége- és légcső nyálkahártyáinak körülírt vagy diffúz száradással járó megbetegedései, mellyel esetenként a nyáktermelés megszünetése vagy csökkenése jár együtt, illetve ha a termelődő nyák viszkozus, tapadó ragacsos vagy pörkszerűen száraz; mindezek oldásának és kiürítésének elősegítése pharyngitis sicca, pharyngo-laryngitis sicca, laryngitis vagy laryngo-tracheitis sicca /krónikus tracheobronchitis/ eseteiben. Virális eredetű felsőlégúti megbetegedések

PAXIRASOL
orrspray

Javallatok

Profilaktikus alkalmazás: az orr- és orrgarat nyálkahártya kiszáradásának, illetve nyák besűrűsödésének, pörkösödésének megakadályozásáért

Terápiás alkalmazás: az orr- és orrgarat nyálkahártyájának különböző lokalizációjú kiterjedésű és súlyossági fokú kiszáradásának kezelése (pl. orrcseppátalom), az orrnyálka termelődésének megszünetése, vagy nagyfokú csökkenése esetén (pl. Sjögrensindróma). az orr- és garatváladék gumiszerű koncentrációja, vagy pörkösödésének beszáradása esetén, mindezek oldása és kiürítésének elősegítése. Rhinitis sicca anterior, rhinitis sicca non foetida, ethmoiditis, ozaena okozta panaszok enyhítése és az epipharyngitis sicca különböző súlyosságú változata

Az orr- és epipharynx nyálkahártya-szárazság mérsékléséért
Adjuvánsként virális eredetű, felsőlégúti akut megbetegedések tüneti kezelése

Mellékhatások: Injekció, oldat, tabletták, inhalációs aeroszol: átmeneti érzéketlenség, csípő érzés, kellemetlen ízérzet. Epigasztralis fájdalom, hányás, hasmenés, szédülés, fejfájás, arduzzanat, bőrkütsékek nagyobb adagok alkalmazásakor előfordulhatnak

A kezelés időtartama alatt átmeneti SGOT- és SGPT- emelkedés előfordulhat

Orrspray: átmeneti érzéketlenség, csípő érzés, kellemetlen ízérzet, tüsszögés, rövid ideig tartó orrdugulás előfordulhat

Figyelmeztetések: alkalmazása során gondolni kell az esetleges túlzott érzékenységi reakciókra is. Súlyos veseelégtelenség esetén a bromhexin eliminációs felezési ideje meghosszabbodik. Orrspray: inhalációs aeroszol gyermekek kezelésére nem javasolt, mivel gyermekgyógyászati alkalmazásáról nincs elegendő tapasztalat

Ellenjavallatok: Bromhexin-, ill. ambroxol-iránti túlzott érzékenység
A gastrointestinalis traktus fekélyes megbetegedései. Terhesség és szoptatás időszaka

További információ:
EGIS Gyógyszergyár Rt.
Marketing Igazgatóság,
Termékosztály

1101 Budapest, Salgótrányi út 20.

Tel.: 260-2282

Postacím:

1475 Budapest 10., Pf.: 100



Dynalgic

Influenzát, megfázást kísérő általános rossz közérzet,
fájdalomérzet, lázas állapot, fejfájás



centrálisan
az inger vezetését
blokkoló

perifériásan
a fájdalom kémiai
ingerképződését
gátló

megerősített
hatású fájdalom-
csillapító tablettá

20 db

aspirin • kodein • koffein

Felnőtteknek naponta 1-4 (legfeljebb 6 tabl.-ig). Gyermekeknek 12-15 év között naponta egy vagy két tablettá. 12 év alatti gyermekeknek nem adható! A tablettát egy nagy pohár vízzel kell bevenni. 12 mg kodein foszfát, 45,8 mg koffein, 500 mg acetilszalicilsav tablettánként. Csak vényre adható ki.



Laboratoire BRIDE - France

Bővebb információk:
PDP Pharma Kft. Tel.: 213-2072 Fax: 201-8502

BESZÁMOLÓK

Nemzetközi Patológus Akadémia
XXII. kongresszusa
1998. október 18–23., Nizza

A Nemzetközi Patológus Akadémia (IAP) XXII. kongresszusát (XXII International Congress of the International Academy of Pathology and 13th World Congress of Academic and Environmental Pathology) október 18–23. között Nizzában rendezték meg. Ez a kongresszus a patológia legrangosabb tudományos találkozója, amely két évente kerül megrendezésre. Nizzára Budapest után és Nagoya előtt került a sor.

Az öt nap alatt 171 szekcióba szervezték a tudományos programot. Mindennap 11 szóbeli és 6–8 poszter szekció volt, és ezek közül kellett kiválasztani, hogy mi az, ami az adott résztvevő számára a legnagyobb érdeklődésre tarthat számot. A világ kiemelkedő szakemberei tartottak színvonalas előadásokat, tanfolyamokat. A szerző a több mint 25 tagú magyar delegáció tagjaként, az IAP Magyar Divíziójának és a Soros Alapítványnak a támogatásával vehetett részt ezen a kiemelkedő fórumon.

Egyes szekciók összefoglaló és továbbképző jellegűek (felkért előadások, társasági találkozók, szimpóziumok, hosszú és rövid tanfolyamok), míg mások elsősorban számot adó jellegűek (bejelentett előadások, poszterek) voltak. Jelen sorok szerzője is számos szekciót ült és tanult végig, mégis jelen beszámolóban *Juan Rosai* első napon tartott nagyszerű és nagyon is aktuális előadásának vezérfonalát igyekszik közkinccsé tenni.

A szerző a New York-i Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) patológusa és az Ackerman's Surgical Pathology című rendkívül népszerű szakkönyv szerzője, többek között. Előadásának címe *Manicheism in Pathology: the benign versus malignant polarity in human tumors* (Manicheizmus a patológiában: a benignitás és malignitás polaritása a humán tumorokban) volt.

A cím sokak számára értelmezhetetlen volt, lévén az első szava szokatlan. A manicheizmus egy vallásra utal, amely nevét Mániról, a III. században élt prófétáról kapta. A nevéhez fűződő dualista vallás szerint két

szemben álló hatalom folytonos küzdelme alkotja a világ rendjét: a Jó a világgóság és a lélek, míg a Gonosz a sötétség és a test formájában ölt alakot. (A prófétáról és a vallásról Michael H. Hart 100 híres ember c. munkájában [Magyar Könyvklub, 1994.] található áttekintés.)

A két értékű (dualista) orientáció azonban sokak szerint a primitív népekre jellemző, és a technika fejlődése elvezetett a több értékű orientációhoz. Az emberek ahelyett, hogy hidegről és melegeiről beszéléneek szubjektív módon, megadják a hőmérsékletet °C-okban. A gyors és a lassú vagy a könnyű és nehéz vonatkozásában ismét csak mértékegységekben kifejezhető objektív értékekre hagyatkozik az emberi társadalom.

A patológusoknak gyakran azt a kérdést kell megválaszolni, hogy az eltávolított szövet benignus-e vagy malignus. (A malignus szót először – a tuba uterina szerzői nevét adó – Gabriele Fallopió használta a XVI. században.) A fenti minták mellett mindenki átélheti az analógiákat. A tumoroknál arról kell döntenie, hogy Jók-e vagy Gonoszak. És minden ilyen besorolás önkényes és hamis lehet. Juan Rosai egy anekdotát mesélt el *Stewart* professzorral, aki szintén a MSKCC híres nagyjára volt. A konzíliumba kapott szövettani mintáról a beküldő a következőket írta: „Közösségünk minden patológusa benignusnak tartja”, mire a válasz a következő volt: „Közösségünknek szüksége van egy jó patológusra. Ez rák.” (A dolog persze közel sem ilyen egyszerű; a szaktekintélyek sem mindig egyeznek meg a dignitás kérdésében, nem is beszélve az entitás kérdéséről.)

Az önkényességre és hamisságra ezt követően gyakorlati és tudományos példák sora következett. Ezek közül kettőt ragadok ki.

1. Ha valami egyszer malignus, akkor az mindig malignus. Fenti kategória példája a pajzsmirigy follicularis neoplasiája volt. Ez minden tankönyv szerint akkor carcinoma, ha tok- és/vagy érinváziót mutat, egyébként csak adenomának lehet nevezni, ha csak a primer tumor sajátosságait vizsgáljuk. Ugyanakkor számos újabb keletű irodalmi adat szól amellett, hogy recidíva és halál nem társul a kizárólag tokinváziót mutató daganatokhoz. A definíció ennek ellenére

változatlanul tartja magát, és ezen eseteket is ráknak titulálja.

2. Ha egyszer benignus, akkor mindig benignus. A Spitz-naevus egy melanoma malignumot szinte minden vonatkozásában utánozni tudó fiatalkori, jóindulatú elváltozás, ahogyan azt a tankönyvek is leírják. Ha a malignitás szöveti jeleit keressük, atípia, mitózisok, atípusos mitózisok, trans-epidermalis növekedés, a reticularis dermis inváziója mind előfordulhat benne, ahogyan azt egyes cikkek alapján feltételezhetjük. Akad cikk, amelyik nyirokér-invázióról vagy szatellita recidívákról számol be Spitz naevus kapcsán... Mégis a Spitz-naevust benignus elváltozásként tartják számon. Egy konkrét példa kapcsán a bemutatott bőrelváltozást 3 tapasztalt patológus Spitz-naevusnak tartotta, de mivel recidivált, nyirokcsomóáttétet adott, és megölte a beteget, diagnózisukat kénytelenek voltak „Spitz-naevust utánozó melanomának” nevezni, hiszen az előbbi diagnózis csak jóindulatú elváltozást fedhet...

A dignitás terén való helytelen döntés számos káros hatással társul:

– Alul- és túllekezeléshez vezethet.

– Mély pszichológiai és szociális, anyagi hatásai lehetnek.

– Jelentősen érintheti az incidencia statisztikákat. A 0,75 cm-nél nem mélyebb melanoma 1930-ban 0%-át, 1990-ben több mint 50%-át képezte a melanomáknak, és ennek az emelkedésnek részben az lehet az oka, hogy a szövettanilag nyugtalanító, de biológiailag benignus elváltozásokat melanomának kórismézik. Éppen ezért lehet helyes a daganatos statisztikákban a mortalitást végpontnak tekinteni az incidencia helyett.

– A patológus hitelének elvesztéséhez vezethet.

– A patológus aggodását váltja ki. Számos esetben a dignitás kérdésében kritériumok állnak rendelkezésre: pl. ha 2 vagy kevesebb áll fenn, akkor benignus, de ha 4 vagy több áll fenn, akkor malignus...; a mellékvesekéreg adenomájáról vagy carcinomájáról van-e szó? És ilyenkor mindig izgalmas, hogy a tumor hogyan fog biológiailag viselkedni... Máskor a diagnózis mit sem mond a dignitásról, pl. a mellékvesevelő tumora, a pheochromocytoma esetén. Ilyenkor a klinikusok jönnek s megkérdezik: benignus vagy malignus? És a válasz nem lehet teljesen egyértelmű:

kb. 10% esély van arra, hogy áttétet képezzen...

Egyes tumoroknál, pl. az ovarium serosus tumorainál kritériumokat állítottak fel, és a kétértékű kategória közé beszúrták a „borderline” (a változó nomenklatúra függvényében alacsony malignitású, atípusosan proliferáló) tumorokat, ami némi előrelépést jelent. Ugyanakkor egy újabb közlemény az utóbbi kategóriát is dualizálja: benignus és malignus borderline tumorokat különböztet meg. Előrelépés a 4-es beosztású rendszer felé, vagy visszalépés a benignus-malignus kettősségéhez?

Mi is lehetne a jövő útja ilyen hagyományok között és hatása alatt?

A szakértők szemében lényegében azonos atípusos lipoma és jól differenciált liposarcoma a kevésbé hozzáértőknek, valamint a betegeknek egészen más színezetű, ezért helyesebbnek tűnik az atípusos lipomatosus tumor elnevezés (ami elrugaszkozik a benignus-malignus dualizmusától), és kifejezheti, hogy a daganat recidiválhat, de gyakorlatilag nem ad áttétet.

Esetleg megpróbálkozhatnánk a több értékű orientációval. A tumor mérete „x” cm, atípiájának/differenciációjának foka „y”, mitózisráta „v”, necroticus területeinek aránya „w”, szélei a kimetszés széleitől „z” cm-re vannak... stb. Ezen paraméterek alapján a daganat becsült kimenetele: lokális recidíva esélye a%, nyiroksomóáttét esélye b%, és távoli áttét esélye c%...

(Rosai professzor csak a tumor jellemzőire tért ki, de a gazdaszervezet jellemzői ugyanúgy részei a tumorok biológiai viselkedésének. Sajnos,

mindezek nehezen mérhető paraméterek... Alkalmanként teljes mértékben átélve a dignitás kérdésében való döntés lehetetlenségének terhét, bizonyon állíthatom, hogy a két értékkel dolgozó rendszer, mely jó és rossz kategóriába sorolja a tumorokat, nem felel meg a valóságnak – mégis gyakran minden poszt diagnosztikus lépés alapját képezi. A javításra szoruló rendszer problémáit azonban nemcsak a patológusoknak kell átélnie, hanem mindenkinek, akiben valaha is felmerül a tumorok dignitásának kérdése. Ezzel az ismertetéssel az utóbbi célt kívántam szolgálni.)

A magas színvonalú tudományos program mellett a társasági eseményeknek is volt fontos magyar vonatkozása. A kongresszuson ugyanis Kádár Anna professzor asszonyt beiktatták az IAP elnökeként.

Cserni Gábor dr.

CIBIS II: A béta-blokkoló bisoprolol kezelés csökkenti a krónikus szívelégtelenség mortalitását
Bécs, 1998. augusztus 23.

A szívelégtelenségben szenvedő betegek 50%-a a diagnózis felállítása után 5 éven belül meghal. Ez azt jelenti, hogy a jelenlegi kezelési módok nem elegendőek, és kiegészítő terápiás lehetőségeket kell találni. Hosszú ideig a béta-receptor blokkolókat negatív inotrop hatások miatt szívelégtelenségben kontraindikáltnak tartották.

Az utóbbi években megváltozott az az elképzelés, hogy a szívelégtelenség csupán hemodinamikai betegség. Az

újabb kutatások a betegség neurohormonális vonatkozásainak fontosságára mutattak rá. Az eredmények szerint a túlstimulált szimpatikus idegrendszer blokkolása hasznos; a béta-receptor-blokkolók megelőzik a fokozott szimpatikus stimuláció hátrányos következményeit.

A CIBIS II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study) vizsgálat fő célkitűzése az volt, hogy összehasonlítsa a bisoprolol és placebo hosszú távú (> 2,5 év) hatását. A vizsgálat jellemzői: randomizált, kettős vak, placebo kontrollált, európai multicentrikus, három fázisú. Összesen 2647 krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegét vizsgálták, akikben az ejectionis frakció 35% vagy annál kisebb volt. A betegek a standard terápia (diuretikum és ACE-gátló) kiegészítéseként vagy bisoprololt vagy placebót kaptak.

A CIBIS II vizsgálat tudományos bizottsága bemutatta az első, előre tervezett, közbülső analízisből nyert eredményeket. A bisoprolol 32%-kal csökkentette a krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegek össz-mortalitását, a betegség etiológiájától függetlenül. Különös figyelmet érdemel a hirtelen szívhalál 45%-os (szignifikáns) csökkenése. A bisoprolollal kezelt betegek túlélési aránya magasabb volt, és 30%-kal ritkábban szorultak kórházi kezelésre.

Ezekre az eredményekre alapozva a vizsgálatot a tervezettnél előbb, 2 és fél év után lezárták, mert a rendelkezésre álló adatok analízise annyira egyértelműen mutatta, hogy a bisoprolol statisztikailag szignifikánsan csökkenti az össz-mortalitást.

Lipthay Erzsébet dr.

Meghívó

A Fővárosi Szent István Kórház Tudományos Bizottsága 1998. december 15-én kerekasztal konferenciát rendez.

Helyszín: Kultúrterem.

Időpont: 1998. december 15. kedd, 14 óra

Program: **Az ismeretlen eredetű láz**

A kerekasztal résztvevői: Dr. Balogh Attila, Dr. Jáky László, Dr. Princz Gyula, Dr. Raposa Tibor, Dr. Regöly-Mérei János

Moderátor: Prof. Dr. Kárpáti Pál

Üléselnök: Dr. Raposa Tibor egyetemi magántanár



*Az influenza minden évben
áldozatokat szed ...*

*6 hónapos
kortól*

*106 éves
korig*

védelmet nyújt az

*Influvac[®]
alegységvakcina*



SOLVAY
PHARMA Kft.

az Ön partnere az influenza megelőzésében

Solvay Pharma Kereskedelmi Kft. • 1119 Budapest, Etele út 59-61. • (36-1) 203-4289, 203-4297; fax: (36-1) 203-4322

HÍREK

Pályázat

A „Szívelégtelenségben Szenvedőkért Alapítvány” pályázatot hirdet szívizombetegségek és szívelégtelenség témakörében (morfológia, pathofiziológia, diagnosztika, terápia). A dolgozatszerű pályamű terjedelme maximum 30 oldal lehet (az irodalmi hivatkozásokat ezen terjedelem tartalmazza).

A megfelelő színvonalú pályamunkákat pénzjutalomban részesítjük.

Beadási határidő: 1999. március 31.

Cím: Dr. Cserhalmi Livia (kuratórium elnöke), SOTE Kardiológiai Tanszék és Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet, 1096 Budapest, Haller u. 29.

Az eredményhirdetés az MKT 1999. évi Balatonfüreden tartandó kongresszusán lesz.

A DOTE Tudományos Bizottsága, a DAB Orvosi és Biológiai Szakbizottsága, a DOTE I.sz. Belgyógyászati Klinika közreműködésével 1998. december 14-én 18.00 órakor a DAB Székházban (Debrecen, Thomas Mann u. 49.) tudományos ülést rendez, melyre tisztelettel meghívjuk

Bevezető: Prof. Dr. Kakuk György

1. Kárpáti I., Varga Zs., Seres I., Kakuk Gy.: A dializáló membránok sejtbiológiai hatásai

2. Mátyus J., Kárpáti I., Újhelyi L., Kakuk Gy.: Az erythropoietin sikeres alkalmazása chr. veseelégtelenségben szenvedő terhesekben

3. Balla J.: Vascularis oxidatív stressz jelentősége vesebetegségekben

4. Újhelyi L., Balla J.: Új módszer az LDL oxidatív resistenciájának a mérésében

5. Varga Zs., Kakuk Gy.: Az urea és a dimetilamin hatásai a neutrofilok funkcióira

6. Paragh Gy., Seres I., Balogh Z., Boda J., Varga Zs., Kárpáti I., Mátyus J., Balla J., Újhelyi L., Kakuk Gy.: Hyperlipoproteinaemiás betegek szérum paraxonaz aktivitása

7. Wórum F., Maros T., Merkely B., Lőrincz I., Vaszily M., Péterffy Á.: A ventricularis tachycardiák kezelése gyógyszerrel és implantabilis cardioverter defibrillátorral

8. Polgár P.: Intracardialis ablációs módszerek

9. Lőrincz I., Kun Cs., Szabó Z., Mátyus J., Wórum F.: QT diszperzió különféle kórfolyamatokban és gyógyszeres kezelés alatt

10. Mohácsi A., Magyar J., Bányász T., Nándsi P.: Endothelin-1 szívelektrofiziológiai hatásai izolált emlős endo-, epicardialis myocytán

11. Szabó J., Fóris G., Paragh Gy., Boda J., Sztójka I., Varga Zs., Mezősi E., Nagy E., Leővey A.: A TSH receptorok heterogen signal transdukcója pajzsmirigysejtekben

12. Nagy E., Mezősi E., Henry Burch, Szabó J., Varga Zs., Koncz Á., Boda J., Sztójka I., Leővey A.: TSH receptor antitesttel reagáló protein azonosítása retrobulbaris fibroblastokban

13. Kovács P., Juhász A., Mezősi E., Karányi Zs., Toma K., Bodor M.: A klinikai farmakológia szerepe a gyógyszerkutatásban

14. Várvölgyi Cs., Balogh Z., Bodnár Z., Eke E.: A colonoscopus vizsgálatok minőségi kontrollja

A TBC és Tüdőbetegségek Elleni Nemzetközi Unió Európa Régiója Első Regionális Kongresszusát Budapesten rendezik 2000. április 13. és 15. között, közösen a Magyar Tüdőgyógyász Társaság 51. nagygyűlésével „A jövő kihívásai az európai tüdőgyógyászok számára” címmel.

A kongresszus fő témái:

Asztma – miért van egyre több? – asztma és a környezet – új terápiás lehetőségek – a gyermek- és felnőttkori asztma megelőzése

Tuberkulózis – a járvány Közép- és Kelet-Európában – kezelés nem szokványos helyzetekben – multirezisztens tbc – a beteg együttműködése és az ellenőrzött kezelés a gyakorlatban – a sebészi kezelés helye

Dohányzás – a dohányzás okozta társadalmi kár – a dohányzás megelőzése gyermekkorban – leszokást segítő programok A fő témákat a kongresszus referátumok (meghívott előadók), bejelentett előadások és poszter szekciók formájában tárgyalja.

A kongresszus hivatalos nyelve: angol, magyar – a délelőtti plenáris üléseken szinkrontolmácsolással.

Az angol vagy magyar nyelvű előadás- és poszter-összefoglalók beküldési határideje: 1999. november 1. Tekintettel a várható nagyszámú külföldi résztvevőre, kívánatos az összefoglaló angol nyelven történő beküldése.

A kongresszusra az előzetes jelentkezést minél előbb kérjük beküldeni. Jelentkezés és további felvilágosítás: COOPCONGRESS Morlin Franciska, 1371 Budapest, Pf.: 434. Tel.: 209-4876, Fax: 466-9051.

e-mail: coopcong@euroweb.hu

Eladó: – működőképes mammográfiás rtg. berendezés, valamint – UV-4 rtg. képerősítővel, spotkamerával, képtárolóval.

Érdeklődni lehet: Szent Margit Kórház Műszaki osztály, Farkas Ernő műszer-gazd. csop. vezető

Tel.: 250-2420/322 mellék

UTILIS 1.0 házi-, gyerek-, üzemorvosi rendszer egyben. Az összes TB és finanszírozott OEP jelentést elkészíti (50 000 Ft). Bevezető ár 25 000 Ft (dec. 31-ig). Kérje ingyenes postai demoverziókat. (1) 256-70-76, (20)9-686-373, (1)418-02-70, (20)9-524-536.

Újonnan épült orvosi centrumban igényes rendelők kiadók. Recepció, váró biztosított. Kulturált környezet, jó megközelíthetőség.

Bp. III. ker. Bécsi út 61., a Kolossy tér közelében. Érdeklődni: 436-7330.

Juttatások, egyéb információk: az állás azonnal betölthető, emelt bérezés, lakást biztosítunk.

Rakonczai Ervin dr.
orvos igazgató

Ferencvárosi Egészségügyi Szolgálat (1095 Budapest, Mester u. 45.) igazgató főorvosa pályázatot hirdet Radiológiai szakrendelés ellátására.

Pályázati feltételek:

– orvosi diploma,
– radiológus szakvizsga,
– szakmai önéletrajz,
– erkölcsi bizonyítvány,
– ultrahangos és mammográfiás gyakorlat előnyt jelent.

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

Kemenesaljai Egyesített Kórház (9500 Celldömölk, Nagy Sándor tér 3.) orvos igazgatója pályázatot hirdet az alábbi állások betöltésére:

– Belgyógyászati osztály: 1 fő orvos

Pályázati feltételek: szakvizsga, de szakvizsgával nem rendelkezők is pályázhatnak.

Juttatások, egyéb információk: az állás azonnal betölthető, bér, lakás/férőhely megállapodás alapján.

– Sebészeti osztály: 1 fő orvos

Pályázati feltételek: szakvizsga, de szakvizsgával nem rendelkezők is pályázhatnak.

Juttatások, egyéb információk: az állás azonnal betölthető, bér, lakás/férőhely megállapodás alapján.

– Szülészeti-Nőgyógyászati osztály: 1 fő orvos

Pályázati feltételek: szakvizsga, de szakvizsgával nem rendelkezők is pályázhatnak.

Juttatások, egyéb információk: az állás azonnal betölthető, bér, lakás/férőhely megállapodás alapján.

– 1 fő anaesthesiologus és intenzív terápiás szakorvos

Pályázati feltétel: szakképesítés, szakképesítés előtt állóknak is.

Bérezés megegyezés szerint. Az állás azonnal betölthető.
Jelentkezési határidő: a megjelenéstől számított 30 nap.
Pályázat benyújtása: dr. Bodnár Attila igazgató főorvos titkársága.

Az MH Egészségvédelmi Intézet főigazgatója felvételt hirdet az intézet sugárbiológiai, toxikológiai, valamint kóreléttani kutató osztályaira vezető kutatói és kutatói közalkalmazotti beosztások betöltésére.
Jelentkezési feltétel: egyetemi végzettség (orvos, biológus, gyógyszerész), angol és/vagy német nyelvismeret.
Pályakezdők jelentkezését is várjuk, akik részére a szakképesítés megszerzését tanulmányi szerződés kötésével támogatjuk. A felvételnél előnyt jelent: kísérletes kutatómunkában való jártasság, tudományos publikációs tevékenység, Phd.

Bérezés: a közalkalmazotti bértáblázat alapján.
Jelentkezés: dr. Fűrész József orvos ezredes egyetemi magántanár, főigazgató tudományos helyettesénél. Tel.: 340-1144.

A Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórház főigazgató főorvosa (1145 Budapest, XIV. Uzsoki u. 29.) pályázatot hirdet az Ideggyógyászati Osztályra: - 1 fő *neurologus szakorvosi állás* betöltésére, ennek hiányában szakvizsga előtt állók és pályakezdő orvosok jelentkezését is várjuk.
Bérezés: a KJT alapján és megegyezés szerint.
Pályázati határidő a megjelenéstől számított 30 nap!
A pályázat benyújtása: dr. Golub Iván főigazgató főorvos úrhoz (1145 Budapest, XIV. Uzsoki u. 29.)

Vezető gyógyszerképviselőt keres Budapest területére termékmanagert, pszichiatriai szakvizsgálóval, továbbá Zalaegerszeg, Nagykanizsa környékére orvoslátogatót, belgyógyász szakvizsga előnyt jelent. 1525 Budapest, Pf.: 601. Haris Húmán Stúdió, tel./fax: 214-9165

Belgyógyász, ált. orvos, háziorvos szakorvosokat keres főállásba az ország egész területéről most induló székesfehérvári magánügyeleti szolgálat. Jogosítvány szükséges, saját gépkocsi előny. Exkluzív munkakör - különleges munkabeosztás - teljesítményarányos bérezés. Szakmai ön-élettrajzzal mellékelte fényképes jelentkezéseket várunk az „Inspekció” 6701 Szeged, Pf. 2422 címre.

OH-QUIZ

A LXXX. sorozat megoldásai:

1 : D, 2 : D, 3 : D, 4 : D, 5 : D, 6 : D, 7 : D, 8 : E, 9 : E, 10 : B

Indoklások:

LXXX/1. D. Adrenalectomia indokolt. A véletlenül felfedezett mellékvese térfoglaló folyamat kezelése függ a laesio méretétől. Ha átmérője 6 cm alatti és a tumor biokémiailag (hormonalisan) nem aktív, obszerválható, ha pedig cystáról van szó, leszívható. Azonban, ha 6 cm-nél nagyobb, megnő a malignitás kockázata, így sebészi eltávolítása indokolt. A preoperatív kivizsgálás során lényeges a funkcionáló mellékvesekéreg adenoma, illetve a pheochromocytoma differenciáldiagnosztikája, ez a perioperatív ellátás szempontjából fontos.

LXXX/2. D. Ha 50 év feletti betegben Hashimoto thyreoiditis szerepel a kórelőzményben, a pajzsmirigy gyors megnagyobbodása esetén a thyroidea lymphomájára kell gondolni. Finom tűbiopszia bizonyíthatja a diagnózist, a lymphoma legtöbbször fájdalomtalan. Mind a subacut thyreoiditis, mind az akut suppuratív thyreoiditis fájdalommal jár.

LXXX/3. D. A betegnek a korábban kezelt Graves-kórhoz csatlakozó ophtalmopathiája van. Ez ha nem súlyos, nem igényel corticosteroidot, vagy az orbita decompressio műtétét. Jelen esetben is elegendőnek látszik éjjelre az ágy fejrészének megemelése és diuretikus terapia, illetve metilcellulóz szemcsepp alkalmazása. A Graves-kór, de még inkább a kezelést követő, később kifejlődő hypothyreosis az ophtalmopathia (exophthalmus) exacerbatioját okozhatja, ezért jelen esetben is a thyroidea szubsztitúció elhagyása kontraindikált.

LXXX/4. D. A megelőzően radiotherapiával kezelt pajzsmirigyben a carcinoma kockázata 50-300-szoros. Ezért ilyen anamnézis esetén a pajzsmirigygöb sebészi exploratórija indokolt. A tűbiopszia értéke korlátozott, a mintavételi hiba vagy („ál-negatív” lehet az eredmény), pl. a punctio helyén normális a szöveti kép, míg a környezetében, mellette pedig ott a malignus kórfolyamat.

LXXX/5. D. Mellékvese tumor valószínű. Polycystás ovarium, idiopathiás hirsutizmus, Cushing-kór rendszerint nem okoz igazi virilizációt. A congenitalis mellékvese hyperplasia nem jár tapintható tumorról és rendszerint korábbi életkorban jelentkezik az androgen túlprodukción.

LXXX/6. D. Alkoholistákban jellemző a pseudo-cushing-szindróma, hypercholesterinaemiával, ACTH szint emelkedéssel, kóros diurnális ritmussal, inadekvát cortisol suppressióval. Az abstinencia hatására ezek az elváltozások gyorsan normalizálódnak. Ezért a kórházi bennfekvés kapcsán, 1 hét abstinencia után érdemes megismételni az 1 mg-os éjszakai dexamethason tesztet.

LXXX/7. D. A subacut thyreoiditis vírus infekciót követően néhány hét múlva jelentkezhet. Esetenként átmeneti hyperthyreotikus vonások kísérhetik (pajzsmirigy hormon felszabadulás a thyroidea károsodás következtében). A kórfolyamat 2-3 hónap múlva hypothyreosisba mehet át. Therapia: aszpirin, súlyos esetben corticosteroid.

LXXX/8. E. Ez esetben ún. factitious hypoglycaemiáról lehet szó: önmagának titokban adott inzulin túladagolása, fiatal egészségügyi dolgozóknál, nővérek esetén előfordulhat. Ez magas plasma inzulin szint mellett hiányzó (supprimált) C peptid szinttel járhat.

LXXX/9. E. A felsoroltak mindegyikét okozhatja a hyperparathyreoidizmus, a legtöbb beteg azonban tünetmentes és a hypercalcaemia csak szűrővizsgálat kapcsán derül ki.

LXXX/10. B. A A phenytoin és a diuretikumok csökkentik az inzulin secretiót, míg a dexamethason és az oestrogen tartalmú orális contraceptívumok inzulin rezisztenciát okoznak. A gentamicin nem rontja a szénhidrát anyagcserét.

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

- LXXXI/1. Egy 30 éves férfi prostituált több napos láz, borzongás, fejfájás panaszaival ment orvoshoz. Sexuális kontaktusa 5 hete volt utoljára. Inguinalisan nyomásérzékeny, megnagyobbodott nyirokcsomók tapinthatók, purulens váladékot tartalmazó kis sipolyokkal. A Gram-festés polymorphmagvú leukocytákat mutat, microorganizmus nem látszik a készítményben. Melyik vizsgálat a legcélravezetőbb?
 A. serum VDRL reakció
 B. a genny vírus tenyésztése
 C. anaerob bacteriumra tenyésztés
 D. aerob bacterium tenyésztés
 E. complementkötési reakció lymphogranuloma venereumra (chlamydia trachomatis infekció bizonyítására)
- LXXXI/2. A 80 éves nőbeteget szociális otthonból hozták be a klinikára, mert reggel zavartan, súlyos hypotensióval találták az ágyában. Rectalis hőmérséklete 38 °C vérnyomása 70/20 Hgmm, pulzusa 150/min. Kérdésekre nem tud válaszolni, egyéb fizikális eltérés nem állapítható meg. Az alábbiak közül melyik lelet utalhat arra, hogy a betegnek septikus shockja van és nem más eredetű a hypotenziója?
 A. alacsony systemás vascularis resistencia és emelkedett verőterfogat
 B. magas systemás vascularis resistencia, alacsony verőterfogat
 C. a pulmonalis capillaris nyomás 26 Hgmm
 D. az arteriás vér pH 7.1
- LXXXI/3. A Kolumbiába utazni kívánó egészséges férfi számára az enteritis megelőzésére tanácsolt teendők közül melyiknek nincs különösebb értelme?
 A. tartózkodjék a nyers kagylók fogyasztásától
 B. ne egyen félig sült húst
 C. ne fogyasszon forralatlan vizet
 D. óvakodjon a saláta és paradicsom fogyasztásától
- LXXXI/4. Megelőzően egészséges férfi fáradtság, éjszakai izzadás, láz, generalizált nyirokcsomó megnagyobbodás miatt ment orvoshoz. Az alábbi állítások közül melyik igaz?
 A. A Sabin-Feldman-festék teszt nem jön szóba a toxoplasma diagnózisában
 B. egyetlen pozitív ELISA HIV pozitivitás bizonyítja, hogy a nyirokcsomó megnagyobbodást AIDS okozza
 C. ha a nyirokcsomó bacteriológiai tenyésztése Mycobacterium avium intracellulare fertőzést igazol, nagy a valószínűsége, hogy a betegnek AIDS az alapbaja
 D. mindegyik állítás igaz
- LXXXI/5. Cholecystectomián átesett 50 éves nő hányások, subileus miatt a postoperatív szakban iv. kanülön át folyadékpótlásban részesült. Az 5. nap 39 °C láza lett, azonnal clindamycin+gentamicin adását kezdték. Másnap a haemocultura clusterekben Gram-pozitív coccusokat igazol, de a kórokozót még nem azonosították. Mi a teendő?
 A. folytatni a terapiát addig, amíg a kórokozót és a resistenciát nem identifikálják pontosan
 B. ampilicinnel kiegészíteni a kezelést
 C. Vancomycinnel kombinálni az eddigi terapiát
 D. kicserélni az eredeti kombinációs kezelést amoxicillinre
- LXXXI/6. A Vancomycin hatásos a következő kórokozók ellen, KIVÉVE:
 A. Staphylococcus aureus
 B. Staphylococcus epidermidis
 C. Streptococcus faecalis
 D. Bacteriodes fragilis
 E. Clostridium difficile
- LXXXI/7. Milyen arányú lehet a nosocomiális infekciók gyakorisága a hospitalizált betegekben?
 A. 0,1% alatt
 B. 1-2%
 C. 5-10%
 D. 25-50%
- LXXXI/8. Melyik állítás igaz typhus abdominalisra?
 A. a betegség kizárható, ha a beteget 8 évvel korábban immunizálták typhus ellen
 B. a diagnózis nem valószínű, ha a betegnek nem volt hasmenése a közelmúltban
 C. a kórokozó rezervoárja állat is lehet
 D. gyógyszere a chloramphenicol mellett lehet ampicillin, vagy trimethoprim-sulphamethoxazol is
- LXXXI/9. Az intravenás Acyclovir terapia hatékony, KIVÉVE:
 A. herpes simplex encephalitisben
 B. herpes proctitisben
 C. lokalizált herpes zosterben Hodgkin-kóros betegben
 D. disseminált cytomegalovirus fertőzésben
- LXXXI/10. HIV infekcióban nem szenvedő homosexuális férfiak különösen hajlamosak számos fertőzésre, KIVÉVE:
 A. herpes simplex
 B. Chlamydia trachomatis
 C. hepatitis B-vírus
 D. cytomegalovirus
 E. Epstein-Barr-vírus

A megfejtések beküldési határideje 1998. december 15.

(A megfejtések levelezőlapra küldhetők be a Hetilap szerkesztőségébe: Budapest, Pf.: 94. 1327)

A helyes választ beküldők között egy jutalomkönyvet sorsolunk ki.

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

Hungarian Medical Journal

December 13., 1998. Volume 139. No. 50.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSKY LAJOS' FOUNDATION

Medical management of patients with chronic renal failure

Vaslaki, L. 2995

ORIGINAL ARTICLES

Human herpesvirus-8 in Hungarian blood donors and patients with Kaposi's sarcoma

Juhász, A., Remenyik, É., Hunyadi, J., Gergely, L. 3001

NEWER DIAGNOSTIC METHODS

MR cholangiography: our first experiences

Mendly, J., Bajzik, G., Kéki, K., Rumi, Gy., Repa, I. 3007

REVIEW ARTICLES

Fetal ethology

Jakobovits, Á. 3013

RARITIES

Fibroepithelial polyp causing ureteropelvic obstruction in childhood

Fathi, K., Pintér, A., Tornóczky, T. 3019

OFFICIAL STATEMENTS

3023

HORUS

Phrenology as an unsuccessful adventure in the cerebral localization

Walsa, R. 3025

Dilem of the modern medicine

W. W., Buchanan 3031

FROM THE LITERATURE

3035

LETTERS TO THE EDITOR

3053

NEWS

3055

Előfizetésben terjeszti a Magyar Posta Rt.
Előfizethető a hírlapkezelésért és a Hírlapelőfizetési Irodában
(1089 Budapest, Orczy tér 1., levélcím: HELP, Budapest 1900 tel.: 303-34-41),
ezen kívül Budapesten a Magyar Posta Rt. Hírlapelőfizetési és Elektronikus
Posta Igazgatósága kerületi ügyfélszolgálati irodáin, vidéken a postahivatalokban
vagy postautalványon, valamint átutalással a HELP 215-96162
pénzforgalmi jelzőszámmal. Előfizetési díj egy évre 8580,- Ft,
félévre 4860,- Ft, negyedévre 2850,- Ft, egyes szám ára 220,- Ft
Subscription fee: DEM 90 per vol plus DEM 150 postage and handling

Orvosi Hetilap

139. évfolyam 50. szám – 1998. december 13.

A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította – Established by

MARKUSOVSKY LAJOS
1857

Főszerkesztő – Editor in Chief

FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes – Deputy Editor

KELLER LÁSZLÓ DR.

Szerkesztőbizottság – Editorial Board

Boda Domokos dr., Eckhardt Sándor dr., Hankiss János dr., Ihász Mihály dr., Jakab Ferenc dr., Jobst Kázmér dr., Károlyi György dr., Lampé László dr., Nász István dr., Ozsváth Károly dr., Paál Tamás dr., Petrányi Gyula dr., Rák Kálmán dr., Ribári Ottó dr., Romics László dr. és Tulassay Zsolt dr.

Szerkesztőségi főmunkatársak – Senior editors

Papp Miklós dr. és Regöly-Mérei János dr.

Szerkesztők – Editors

Betkó János dr., Blázovics Anna dr., Btáge Zsuzsanna dr., Dinya Elek dr., Gerencsér Ferenc dr., Hardy Gézáne dr., Incze Ferenc dr., Lengyel Gabriella dr., Pár Alajos dr. és Walsa Róbert dr.

Tanácsadó testület – Advisory Board

Brooser Gábor dr., Forgács Iván dr., Lépes Péter dr. és Sótónyi Péter dr.

Elnök – President

G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

G. Ács dr. (New York), R. Berensmann dr. (Stuttgart), M. Classen dr. (München), H. Falk dr. (Freiburg), P. Ferenci dr. (Wien), M. Hahn dr. (Erlangen), L. Iffy dr. (New Jersey), N. J. Lygidakis dr. (Amsterdam), N. McIntyre dr. (London), K. Meyer zum Büschenfelde dr. (Mainz), G. Nagy dr. (Sidney), L. Okolicsanyi dr. (Padova), M. Palkovits dr. (New York-Budapest), J. Reichen dr. (Bern), H. Thaler dr. (Wien), T. Tsuji dr. (Okayama), G. Weber dr. (Indianapolis)

Kiadja a Springer Orvosi Kiadó Kft., Budapest VIII., Múzeum u. 9. 1088.
Levélcím: Budapest., Pf.: 94. 1327.

A kiadásért felel: a Springer Orvosi Kiadó ügyvezető igazgatója

Szerkesztőség: Budapest VIII., Múzeum u. 9. 1088.

Levélcím: Budapest Pf.: 94. 1327 Telefon: (361) 266-25-14. Telefax: (361) 266-23-35

Internet elérhetőség: <http://www.pro-patiente.hu>

Készült: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 98.5239

Felelős nyomdavezető: Nagy Iván ügyvezető igazgató

INDEX: 25674 – ISSN 0030-6002

Tardyferon®

Quiz

Emlékszik?
VAS + FOLSAV
EGY TABLETTÁBAN

És most?
13 + 1 KÉRDÉS
EGY TABLETTÁRÓL

Tardyferon - Fol®

Egyszerű választás:

1.) Hány mg elemi vasnak felel meg a Tardyferon drázsé 256,3 mg vasszulfát tartalma?

- a.) 60 mg-nak
b.) 100 mg-nak
c.) 80 mg-nak

2.) Hol történik a legnagyobb mértékű vasszorbódás a bélrendszerben?

- a.) gyomorban
b.) vékonybél felső szakaszában
c.) vékonybél alsó szakaszában

3.) Melyik fehérje szállítja a plazmában a vasat?

- a.) transferrin
b.) apoferritin
c.) hemosziderin

4.) Melyik vasion szívódik fel jobban a gastrointestinalis tractusból?

- a.) Fe²⁺
b.) Fe³⁺

5.) Miben különbözik a Tardyferon drázsé a Tardyferon Fol retard drázsé -től?

- a.) több vasat tartalmaz
b.) több mucoproteint tartalmaz
c.) 0,35 mg folsavat is tartalmaz

6.) Mi a haematologiai következménye a súlyos vashiánynak?

- a.) hypochrom-microcyter anaemia
b.) megaloblastos anaemia
c.) sarlósejtes anaemia

7.) Hogyan kell adagolni a Tardyferon drázsé-t vashiányban szenvedő felnőtt betegek részére?

- a.) 3x1 drázsé naponta
b.) 2x1 drázsé naponta
c.) 1x1 drázsé naponta

8.) Hány mg vasat hasznosít a szervezet naponta egy 10 mg vasat tartalmazó étrendből?

- a.) kb. 1 mg-ot
 b.) kb. 4 mg-ot
 c.) kb. 5 mg-ot

9.) A vaspótlásról szóló szakirodalmak és a WHO milyen hatóanyagformát tartanak a legalkalmasabbnak vashiány kezelésére?

- a.) ferrum-hydroxydatum
 b.) ferrosium sulfuricum
 c.) ferrosium gluconicum

Többszörös választás

10.) Melyek a kezdődő vashiányra utaló tünetek?

- a.) fáradékonyság
 b.) terhelési palpítatio
 c.) körmök töredezése

11.) Kinek ajánlható elsősorban a Tardyferon Fol retard drázsé alkalmazása?

- a.) vashiányos terhesek részére
 b.) folsavhiánnyal járó vashiányos anaemiában szenvedő betegek részére
 c.) megaloblastos anaemia

12.) Milyen okok vezethetnek felnőttekben vashiány kialakulásához?

- a.) malabsorptio
 b.) graviditás
 c.) gastrointestinalis tractusba történő vérvesztés

13.) Melyek a súlyos anaemia klinikai manifesztációi?

- a.) fejfájás, szédülés
 b.) pagophagia
 c.) glossitis, cheilosis

13+1.) Mi a szerepe a Tardyferon drázsé-ban lévő mucoprotein segédanyagoknak?

- a.) csökkenti a pepticus aktivitást, és védi a bélnyálkahártyát a vas-szulfát esetleges irritáló hatásától
 b.) helyreállítja a felgyorsult bélperisztaltikát
 c.) javul a vas felszívódása

A kérdéssorra a válaszokat az alábbi címre várjuk:
Richter Gedeon Rt., Termék-marketing Osztály
Pethes Zsuzsanna termékfelelős Budapest, 1045 Pf. 27.
Beküldési határidő: 1999. január 29.

A válaszok beküldői közül a 20 legmagasabb pontszámot elért megfektőt vacsorára hívjuk meg, ahol közjegyző jelenlétében 1 db 100 000 Ft-os utalványt sorsolunk ki. A vacsorán résztvevőket levélben értesítjük.



Pierre Fabre Médicament,
Franciaország



RICHTER GEDEON RT.

Az idült veseelégtelenség modern kezelése

Vaslaki Lajos dr.

Soproni Erzsébet Kórház, Belgyógyászati Osztály és Fresenius Dialízis Centrum (osztályvezető főorvos: Vaslaki Lajos dr.)

A krónikus veseelégtelenség klinikai lefolyása progresszív és számos különböző tényező együttes hatásának eredménye. Az extrarenalis komplikációk átmeneti vagy állandósult funkciózavart okozhatnak az egyébként is csökkent működésű vesékben. Ilyen tényezők lehetnek pl. a plazmavolumen kóros változásai, infekciók, nephrotoxicus anyagok. Ezek felismerése igen fontos, mert a helyes klinikai beavatkozás lassíthatja az ilyen okokból súlyosbodó veseműködési zavart. A krónikus veseelégtelenség progressziójának legfontosabb meghatározói a hipertensio, proteinuria és a magas étrendi fehérje-, foszforfelvétel. Számos klinikai tanulmány igazolta, hogy a vérnyomás és proteinuria csökkentése lassíthatja a krónikus veseelégtelenség progresszióját. Diabetikus nephropathiában ACE-gátlók nephroprotectív hatása független a szisztémás vérnyomást csökkentő hatásuktól, tehát adásuk első helyen indokolt. Végállapotú renalis insufficienciában a dialíziskezeléshez szükséges arteriovenosus fistula kialakítását követően csak hetek múlva kerülhet sor a dialíziskezeléshez szükséges punkcióra. Diabetikus uraemiás beteg dialíziskezelését korábban kell elkezdeni. Általában veseműködést helyettesítő kezelésre van szükség, ha a vesefunkció a normális érték 5–10%-ára csökken. Minőségileg is megfelelő dialíziskezelés biztosíthatja a sikeres transzplantációt.

Kulcsszavak: krónikus veseelégtelenség, progresszió, hipertensio-terápia, fehérjediéta, diabetes, ACE-blokkolók, dialízis-előkészítés

Medical management of patients with chronic renal failure. The course of chronic renal failure is generally progressive and mediated by several factors that operate in combination. Several extrarenal events which may cause transient or permanent deterioration of renal function, are important, because their correction may slow the progression of renal disease e. g. volume disorders, infection, nephrotoxic agents. In progression of chronic renal disease leading factors are hypertension, proteinuria and high protein/phosphorus intake. Number of evidence suggests that ameliorating hypertension, reducing proteinuria slow the progression of chronic renal failure. Clinical studies in diabetic nephropathy demonstrated that the renoprotective effect of ACE inhibitors was independent of their effect on systemic blood pressure. In ESRD patients access for renal replacement therapy should be obtained as early as possible. An A-V fistula may take several weeks to mature especially in diabetic or elderly patients. Early dialysis has been advocated in diabetic patients. In general, patients can start ESRD therapy when residual kidney function drops to 5–10% of normal value. High quality of dialysis should be provided to the uremic patient with respect of successful renal transplantation.

Key words: chronic renal disease, progression, hypertension-therapy, protein-diet, diabetes, ACEi – therapy, renal replacement therapy

A krónikus uraemiás szindróma oka olyan anyagok (toxink) folyamatos retenciója, amelyeket az egészséges vese kiválaszt (1. táblázat). A fehérjediéta hatékonysága bizonyos uraemiás tünetek csökkenésében és a dialíziskezelés eredményessége végállapotú veseelégtelenségben ezen a kóreltani jelenségen alapul. A renalis alapbetegség progressziójának gyorsasága és számos másodlagos faktor (2. táblázat) is szerepet játszik a jellegzetes uraemiás klinikai kép kialakulásában. A krónikus vesebetegség lefolyása általában különböző szakaszokra osztható: a vese tartalék kapacitásának elvesztése, enyhe veseműködési zavar, kró-

1. táblázat: Uraemiás toxink

| | |
|----------------------------|---------------------------------|
| Urea | Szérum proteinázok |
| Fenolok, indolok, skatolok | Piridin- és guanidinszármazékok |
| Hormonok | Alifás aminok |
| Nyomelemek | Hippurát-észterek |
| Poliamidok | Aromás aminok |
| Béta-2 mikroglobulin | „Középmolekulák” |

nikus veseelégtelenség/uraemia és végállapotú veseelégtelenség. Az egyes stádiumok eltérő kezelést igényelnek. Általános terápiás irányelvek a következők: a) a vesefunkciókat másodlagosan rontó tényezők megszüntetése; b) minden terápiás lehetőség alkalmazása, ami a progressziót lassítja; c) az uraemiás toxinkoncentráció növekedésének csökkentése, az általános tápláltsági állapot javításával; d) a krónikus renalis insufficiencia tüneteinek hatékony kezelése; e) a beteg előkészítése valamilyen veseműködést pótló kezelési eljárásra: HD/HDF, CAPD, vesetranszplantáció.

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Rövidítések: GFR = glomerulus filtrációs ráta; HD = hemodialízis; HDF = hemodiafiltráció; CAPD = folyamatos ambuláns peritonealis dialízis; MDRD = Modification of Diet in Renal Disease; ACE = angiotenzin konvertáló enzim; BUN = blood urea nitrogen; Ckreat = kreatinin clearance; MI = myocardialis infarctus; iPTH = intact parathyreoida hormon

2. táblázat: Az idült veseelégtelenség progresszióját befolyásoló kockázati tényezők

1. Krónikus szívelégtelenség
2. Hypotensio: folyadék-volumen-csökkenés. Diuretikumok.
3. Extracelluláris folyadéktérfogat csökkenése: hányás, hasmenés
4. Malignus hypertonia
5. Infekciók: szisztémás vagy húgyúti
6. Postrenális húgyúti obstrukciók
7. Nephrotoxikus anyagok: kontrasztanyagok, antibiotikumok, NSAID, citotoxikus szerek
8. Metabolikus anyagcsere-zavarok: hyperurikaemia, hiperkalcaemia

A krónikus veseelégtelenség progressziója

A nephron válaszkészsége a különböző vascularis, metabolikus és immunológiai inzultusokra alapszerkezetéből adódóan limitált. Ennek a lényegében uniformizált válaszreakciónak lesz a következménye a hisztológiai-lag sclerosisnak megfelelő folyamat, amelyen a működő veseszövet helyét mesenchymalis matrix, fibroblastok és kollagén foglalja el. Ezért, bár az etiológia különbözik, a folyamat végeredménye ugyanaz lesz; végállapotú veseelégtelenség (17). Az eltérő patogenezisű vesebetegségek progresszióját számos mechanikus tényező is befolyásolhatja: szisztémás hypertonia és/vagy intraglomerularis hypertensio, továbbá metabolikus faktorok, mint hyperlipidaemia és diabetes mellitus (3. táblázat).

3. táblázat: Másodlagos rizikófaktorok krónikus veseelégtelenségben

Szisztémás és/vagy intraglomerularis hypertensio és hypertrophia
Proteinuria
Hyperlipidaemia – különösen nephrosis szindrómában
Hiperphosphataemia. Intrarenális kalciumfoszfát precipitáció
„Úraemiás toxinok” retenciója
Metabolikus acidózis
Tubulointerstitialis folyamatok (tubulusdilatatio, -fibrosis)
Fokozott prosztata-glandinszintézis
Vas-transzferrin-komplex fokozott filtrációja

A nephronok pusztulását – a túlélés biztosítására – a szervezet részéről számos, alig ismert adaptív mechanizmus kíséri. Ezért lehetséges, hogy a fiziológiás kb. 2 millió nephron (GFR: 120 ml/min) még 40 000-re (5 ml/min) történő csökkenése esetén is – bár nyilvánvaló uraemiás tünetekkel – de a beteg életben van. A GFR mérésére endogen: kreatinin (molsúly 113), urea-nitrogén (molsúly 60), illetve exogen anyagokat, izotóp módszert használhatunk, pl. ^{99m}Tc -DTPA, ^{51}Cr -EDTA. Széles körben alkalmazzák a GFR kiszámítására vizeletgyűjtés nélkül az ún. Cockcroft-formulát:

$$\text{Ckreat. ml/min} = \frac{(140 - \text{életkor év}) \times (\text{testsúly kg}) / 72 \times \text{se. kreat. mg\%}}{(\text{nőbeteg esetében az eredmény } 0,85\text{-dal szorzandó}).}$$

Konverzió: $\text{Se kreat. mg\%} = \text{SI érték} \times 0,013$.

Az így kapott eredmény kissé túlbecsült értéket ad, de a klinikai állapot ismeretében mindenképpen hasznos az

4. táblázat: Terápiás lehetőségek progresszív krónikus veseelégtelenségben

Hypertensio kezelése

1. Szisztémás hypertensio

– ACE-gátlók

Indikáció: alacsony renin, polydipsiás betegek
Mellékhatások: se. kreat. emelkedése, neutropenia, hyperkalaemia

– Kalcium-csatorna blokkolók

Indikáció: ISZB és perifériás érbetegség
Mellékhatások: negatív inotrop hatás

– Béta-blokkolók

Indikáció: renindependens hypertensio, angina pectoris, myocardialis infarctus utáni állapot
Mellékhatások: dialízis-hypotensio, perifériás érbetegség, diabetes esetén óvatosság szükséges

– Alternatív lehetőségek

Labetalol: nem szelektív béta- és perifériás alfa-adrenerg blokkoló

Doxasosin, prasosin és más osztályú szerekkel együtt

Minoxidil (potens vasodilatator)-, béta-blokkolóval együtt malignus hypertensio esetén is hatékony

2. Intraglomerularis nyomás csökkentése

– ACE inhibitorok (diabetes)

Fehérjediéta (mértéke a GFR csökkenésétől függően)

Fehérjebevitel megszorítása

Foszforddiéta és a hyperphosphataemia kezelése

Diabetesben (DM) teljes értékű metabolikus kontroll

Hyperlipidaemia kezelése

Anaemia kezelése (predialízis eritropoetin kezelés)

alkalmazása. A kreatinin és urea szérumbeli koncentrációját számos tényező befolyásolja: izomtömeg, a táplálék fehérjetartalma és katabolizmus, a GFR csökkenés abszolút mértéke stb., ezért az irodalom a se. kreatinin reciprokának (1/sze. krat.) az idő függvényében történő változását ajánlja a renális folyamat progressziójának jellemzésére (11). Fontos, hogy krónikus veseelégtelenségben szenvedő beteg kezelési alapelveit egységesen alkalmazzuk, a klinikai stádiumnak és tüneteknek legmegfelelőbb terápia alkalmazásával a progresszió tempójának csökkentésére (4. táblázat).

A krónikus veseelégtelenség progresszióját befolyásoló legfontosabb rizikófaktorok

Szisztémás hypertensio

A vesebetegség okozta hypertensio kb. 5%-a az összes magasvérnyomás-betegségnek (14). Számos klinikai adat igazolja, hogy a vese egyben oka, de áldozata is lehet a magas vérnyomásnak (11). Krónikus veseelégtelenség korai szakaszában normotensió betegek az évek során fokozatosan hipertensióssokká válnak, aminek magyarázata, hogy kezdetben az extracelluláris volumenexpansió és az emelkedett perctérfogat még csökkent perifériás érellenállás mellett áll fenn. Később lassan normalizálódik az extracelluláris volumen, de konstans marad az időközben megnőtt perifériás érellenállás és a teljes kicserélhető nátrium mennyisége, ami fixált hipertensiót eredményez (5). Esszenciális vagy másodlagos hypertensio vascularis jellegű vesekárosodást (ischaemia) okozhat, vagy a már meglévő parenchymás vesefolyamatot súlyosbíthatja. Állatkísérleti modellek-

ben bizonyították, hogy a magas vérnyomás fokozza a proteinuriát, a mesangium expanzióját és a glomerularis sclerosist (12). Középsúlyos és malignus hipertenzióban, valamint scleroderma krízisben a vérnyomás kielégítő kezelése késleltette az azotaemia kialakulását.

A Diéta Módosítása Vesebetegségben (MDRD) tervezett klinikai tanulmány (10) két csoportban összesen 850 beteg vizsgálatával, nem bizonyította egyik antihypertensív gyógyszerosztály kitüntetett szerepét sem a renalis folyamat progressziójának csökkentésében. Nem bizonyított, de elfogadott, hogy ACE-gátlók 3 g/24 óránál nagyobb proteinuria esetén jó hatásúak, bár az antihypertensív hatásához a sóbevitel csökkentése is szükséges (6). A vérnyomás csökkentése különösen glomerularis eredetű, szignifikáns proteinuriával járó folyamatokban lehet progressziót fékező hatású az intraglomerularis nyomás mérséklésével. A glomerularis hypertensio az immunológiai alapfolyamattal együtt, gyorsabban vezet glomerularis sclerosishoz (3). Ha specifikus indikáció vagy kontraindikáció nem áll fenn, parenchymás vesebetegség okozta hipertenzióban kacsdiuretikum kiegészítve ACE-gátlóval, majd kalcium-antagonista alkombináció javasolható. A fokozott szimpatikus tónus miatt centrális vagy perifériás adrenerg antagonisták adása indokolt lehet. Sok esetben a vérnyomás csak direkt vasodilatátorral (monoxidil) csökkenthető a kívánt mértékben. Mellékhatásként jelentkező vízretenció miatt a diuretikum dózisát megemeljük és béta-blokkolót adunk a reflex-tachycardia csökkentésére.

Proteinuria

Glomerularis nephropathiákban különböző mértékű proteinuria a progressziót jellemző módon mindig jelen van, és önmaga is gyorsíthatja a vesefunkció folyamatos beszűkülését (16). A proteinuria legjellemzőbb klinikai manifesztációja a nephrosis szindróma, amelyben a folyamatos fehérjevesztés következménye a hypoalbuminaemia, oedema és hyperlipidaemia. Az etiológiától függően (vesebiopszia) a klinikai kép javulhat immun-suppresszív szerek szteroid, ciklofoszfamid, imurán, ciklosporin) hatására. Azon betegek esetében, ahol a proteinuria jelentősen csökkent a kezelés hatására, az 1/se. kreatinin értékben kifejezett progresszió is lelassult. Williams és mtsai kimutatták, hogy a nephropathia progressziója kifejezettebb diabetesben, glomerulonephritisben, pyelonephritisben és örökletes polycystás vesebajban, mint hipertensív nephrosclerosisban, analgetikum nephropathiában vagy akut veseelégtelenséget követő krónikus renalis folyamat esetén. Az MDRD tanulmányban igazolták, hogy napi 3 g-nál nagyobb proteinuria a GFR gyorsabb csökkenését okozta, mintha a fehérjevesztés 1 g-nál kisebb. Ez a megfigyelés természetesen meghatározza a terápiát is, amelyen a fehérjediéta proteiniát limitáló hatása hozzáadódik az ACE-gátlók glomeruloprotectiv és szisztémás vérnyomást csökkentő hatásához. Így legalább három faktor együttes hatását láthatjuk a progresszió csökkenésében, elsősorban diabeteses, glomerulo- és pyelonephritis nephropathiákban. Hypertensív és polycystás vesebetegség, valamint tubulointerstitialis folyamat esetén a fehérjediéta pozitív

hatása sokkal kevésbé kifejezett (4), ahol inkább szigorú vérnyomáscsökkentéstől várhatjuk a progresszió fékezését. Bár a fehérjediéta progressziót csökkentő hatásával kapcsolatban az adatok ellentmondásosak, az elmúlt húsz év klinikai vizsgálatai döntő többségükben a fehérjediéta nephroprotectiv hatása mellett szólnak, ezért moderált fehérjediéta mindenképpen ajánlható (0,7 g/ttömegkg/nap). Krónikus veseelégtelenségben a kreatinin clearance csökkenésével párhuzamosan a beteg étvágya is csökken, és ezzel együtt a spontán fehérjefelvétel is. 25 ml/min clearance alatt már csak 0,7 g/ttkg a napi fehérjefelvétel (7). Ebben a stádiumban körélettani szempontból legalábbis kétséges további diéta fehérjemegszorítás ajánlása, ami cachexiához vezethet.

Diabetes mellitus

A végállapotú veseelégtelenségnek az USA-ban 35%-ban diabeteses nephropathia az oka. Európában és hazánkban is emelkedő tendencia észlelhető az utóbbi években. Diabeteses nephropathiában a microangiopathia képezi a funkcionális renalis változások alapját. Megváltozik a glomeruluscapillarisok bazálmembránjának anyagcsereje, ami micro-, ill. később macroalbuminuriát eredményez. A glomerularis hemodinamika a szisztémás vérnyomásértékektől függetlenül is megváltozik, ami glomerularis hypertensióhoz vezet (2). A diabeteses nephropathia patogenezisében jelentős szerepet játszik a szisztémás hypertensio, a fehérjediéta elmulasztása, a renin-angiotensin rendszer és prosztaglandinszintézis megváltozása, a fokozott kinintermelődés és emelkedett pitvari natriuretikus faktor szint. A prognózis szempontjából fontos, microalbuminuria (30–300 mg/24) felderítésére történő szűrővizsgálatot – I. típusú diabetesben 5 éves fennállás után – évente, II. típusú diabetesben felfedezésekor és utána évente rendszeresen ajánlatos elvégezni.

A terápia legfontosabb pontjai. 1. Gondos vércukor/HbA_{1c}- és vérnyomáskontroll (célérték 135/85 Hgmm alatt). 2. ACE-gátlók renalis hatása I. típusú diabetesben, az efferens arteriola angiotenzin II. által létrehozott vasoconstrictiójának felfüggesztése, ami csökkenti az intraglomerularis nyomást, tehát nephroprotectiv hatású. Ez a hatás független az ACE-gátlók általános vérnyomáscsökkentő hatásától, ezért adásuk a se. kreatinin kontrollja mellett első helyen indokolt. Mellékhatás lehet a veseperfusio csökkentés kiváltotta se. kreatininszint-emelkedés, ami a dóziscsökkentéssel vagy az ACE-gátló elhagyásával megszűnik. Káliumkímélő diuretikummal együtt adva hyperkalaemia és veseelégtelenség alakulhat ki – különösen idős betegekben. 3. Fehérjediéta beállítása (0,6–0,9 g/ttkg/nap). 4. röntgenkontrasztanyag-gal történő vizsgálatok kerülése (akut veseelégtelenség léphet fel), és kerülendők az aminoglikozid típusú antibiotikumok. Diabeteses beteg valódi GFR értéke mindig kisebb, mint ami a szérumból kreatininból következne – ezt a tényt gyógyszerrendelésnél figyelembe kell venni. A dialíziskezelést az érszűvődmények és más komorbid komplikációk miatt előbb el kell kezdeni (GFR: 15 ml/min), mint más etiológiájú krónikus veseelégtelenségben. Egyidejűleg fontos a sokoldalú betegképzés és a transzplantációs alkalmasság korai vizsgálata is.

Hiperlipidaemia

Állatkísérletekben számos közlemény igazolta a koleszterindús diéta patogenetikai szerepét a focalis glomerularis sclerosis kialakulásában (15). Nephrosis szindrómában a másodlagos hiperlipidaemia gyorsítja a glomerulopathia progresszióját (8). A kóreltani összefüggés alapján a lipidprofil diétával egybekötött gyógyszeres módosítása, elsősorban nephrosis szindrómában önmagában is javíthatja a glomerulusfunkciót, és mint terápia lehetőség feltétlenül szóba jön.

Foszfordiéta és hyperphosphataemia

Krónikus renalis insufficienciában alkalmazott fehérjediéta egyben a foszforbevitel csökkenését is eredményezi. Ezt mindenképpen korlátozni kell 25 ml/min kreatinin clearance alatt, amikor is a foszforfelszívódás nagyobb, mint a renalis kiválasztás mértéke. A kalcium/foszfor anyagcsere zavar szekunder hyperparathyreoidismust, majd osteopathiát okoz. Ennek megelőzésére foszfordiéta, kalciumkarbonát és/vagy D₃-vitamin rendelése javasolható. Ellenőrzendő: se Ca, P, iPTH, osteodensitometria.

Renalis anaemia

Oka: az eritropoetin renalis szintézisének csökkenése. Kezelése szintetikus eritropoetinnel történhet. Az anaemia javulása dóziszfüggő. Már predialízis stádiumban indokolt lehet a kezelés megkezdése, ha a hemoglobinszint csökkenése és a nyilvánvaló hypoxiás tünetek ezt indokolják. Az eritropoetin javítja a betegek terhelhetőségét és számos, korábban uraemiás tünetnek tartott szimptoma enyhülhet, és általában is javul a betegek életminősége. A kezelés a renalis alapfolyamat progresszióját nem befolyásolja.

Gyógyszeres terápia krónikus veseelégtelenségben

Gyógyszerek rendelésénél nagy jelentősége van a vese-funkció beszűkülésének. Renalis insufficienciában a telítődő dózis általában változatlan. Ezután vagy a fenntartó adagot csökkentjük (egyenletesebb plazmaszint), vagy a dózisintervallumokat növeljük.

Antibiotikumok adásánál 50%-ban csökkent vese-működés esetén – aminoglikozidokat és vankomicint leszámítva – nem szükséges a dózis csökkentése (1). Előrehaladott renalis insufficienciában a GFR csökkenés mértéke és az aktuális gyógyszerre előírt dózisredukció az irányadó. Idős korban az aktuális se. kreatinin és uera-N érték lehet normális tartományban, noha a GFR jelentősen beszűkült. Ilyenkor rutinszerűen felírt szokásos dózisok akut veseelégtelenséget okozhatnak.

Veseműködést pótló kezelés előkészítése

Progresszív krónikus veseelégtelenség konzervatív kezelésének eredménytelensége esetén – amikor is a maradék vese-funkció már csak 5–10%-a az élettani értéknek –, valamelyik veseműködést pótló kezelésre a beteget elő kell készíteni: 1. hemodialízis, hemodiafiltráció; 2. peritonealis dialízis; 3. vesetranszplantáció (élő vagy cadaver donor). Hemodialízishez legfontosabb a natív arteriovenosus fistula érsebészeti kialakítása. Az A-V fistula érési ideje (szükséges idő a műtéttől az első szúrásig) minimum 3–5 hét. Elégtelen sajátér kapacitás esetén teflon

5. táblázat: Az uraemiás beteg kezelésének alapelvei dialízis előtt

Diéta: fehérje- és foszforbevitel megszorítása
Vérnyomáskontroll: ACE-inhibitorok és kalcium-antagonisták
Anaemia: szükség esetén eritropoetin
Renalis osteodystrophia megelőzése: foszfordiéta, foszfát-kötők (kalcium-karbonát), D₃-vitamin-készítmény
Hepatitis B elleni vakcináció. Szezonális vakcináció influenza ellen
Dialíziskezelés formájának megválasztása és ismertetése
HLA-típusozás. Élő vesedonor lehetőségének felderítése
A-V fistula (Cimino) készítése. PD-katéter behelyezése
Diabeteses beteg optimális kezelésének beállítása

műér beültetése lehet a megoldás. A v. jugularis inter-nába vezetett tartós, bőr alatti alagúttal kiképzett Tesio-katéter, elsősorban bal kamra elégtelenség esetén javasolható. Jó higiénés gondozás esetén, évekig működőképes lehet. Peritonealis dialízis katéter bevezetése történhet a kezelés megkezdésekor, vagy előtte 1–2 héttel (5. táblázat). A korai dialíziskezelés (se. kreat. 600 µmol/l, BUN 25–30 mmol/l felett) megelőzheti a beteg tápláltsági állapotának további romlását, a cardiovascularis tünetek progresszióját és a neuropathia kialakulását. Nyilvánvaló uraemiás tünetek fennállásakor a kezelést el kell kezdeni. A krónikus vesebetegek korszerű nephrologiai gondozása, majd amikor szükségessé válik az egyénre szabott, minőségi protokollokkal történő dialízis, egyéb klinikai feltételekkel együtt, biztosíthatja a betegnek a legteljesebb rehabilitációt jelentő vesetranszplantációt. Feladatunk, hogy megteremtjük a három terület (nephrologiai gondozás, dialízis, transzplantáció) medicinális, szervezési és pénzügyi egységét, ami záloga lehet a betegek hosszú távú túlélésének.

IRODALOM: 1. Bakris, G. L., Talbert, R.: Drug dosing in patients with renal insufficiency. A simplified approach. *Postgrad. Med.*, 1993, 94, 153–156. – 2. Barna I., de Châtel R.: Angiotensin konvertáló enzimképzők alkalmazása diabetes mellitusban. *Diabet. Hung.*, 1997, 5, 69–74. – 3. Blantz, R. C., Gabbaï, F., Gushwa, L. C. és mtsa: The influence of concomitant experimental hypertension and glomerulonephritis. *Kidney Int.*, 1987, 32, 652–663. – 4. Breyer, J. A.: Medical management of nephropathy in type I diabetes mellitus: Current recommendations. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1995, 6, 1523–1529. – 5. Brod, J., Bahlmann, J., Cachovan, M. és mtsa: Development of hypertension in renal disease. *Clin. Sci.*, 1983, 64, 141–142. – 6. Gansevoort, R. T., deZeeuw, D., deJong, P. E.: Long-term benefits on the antiproteinuric effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-diabetic renal disease. *Am. J. Kidney Dis.*, 1993, 22, 202–206. – 7. Iksler, T. A., Greene, J. H., Weck, G. J. és mtsa: Spontaneous dietary protein intake during progression of chronic renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1995, 6, 1386–1390. – 8. Imai, J., Matsumura, H., Miyajima, H. és mtsa: Serum and tissue lipids and glomerulonephritis in the spontaneously hypercholesterolemic (SHO) rat, with a note on the effects of gonadectomy. *Atherosclerosis*, 1977, 27, 165–169. – 9. Klahr, S.: The kidney in hypertension – villain and victim. *N. Eng. J. Med.*, 1989, 320, 731–736. – 10. Klahr, S., Levey, A. S., Beck, G. J. és mtsa: The effects of dietary protein restriction and blood pressure control on the progression of chronic renal disease. *N. Eng. J. Med.*, 1994, 330, 877–883. – 11. Mitch, W. E., Walser, M., Buffington, G. A. és mtsa: A simple method of estimating progression of chronic renal failure. *Lancet*, 1976, 2, 1326–1331. – 12. Peric-Golia, L., Peric-Golia, M.: Aortic and renal lesions in hypercholesterolemic adult male, virgin Sprague-Dawley rats. *Atherosclerosis*, 1983, 46, 57–61. – 13. Rosman, J. B., Donker, A. J., Meijer, S. és mtsa: Two years experience with protein restric-

tion in chronic renal failure. *Contrib. Nephrol.*, 1986, 53, 109-115. – 14. *Sinclair, A. M., Isles, C. G., Brown, I. és mtsa:* Secondary hypertension in a blood pressure clinic. *Arch. Intern. Med.*, 1987, 147, 1289-1293. – 15. *Wellman, K. E., Volk, B. W.:* Renal change in experimental hypercholesterolemia in normal and in sub-diabetic rabbits. I. Short term studies. *Lab. Invest.*, 1970, 22, 36-39. – 16. *Williams, P. S., Fass, G., Bone J. M.:*

Renal pathology and proteinuria determine progression in untreated mild/moderate chronic renal failure. *Q. J. Med.*, 1988, 67, 343-351. – 17. *Wright, J. P., Salzano, S., Brown, C. B. és mtsa:* Natural history of chronic renal failure: A reappraisal. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1992, 7, 379-383.

(Vaslaki Lajos Sopron, Pf. 70. 9401 dr.)

Kórházak, egészségügyi intézmények, tudományos társaságok

**szakmai programjait, valamint egészségüggyel,
orvostudománnyal kapcsolatos pályázatok,
ösztöndíjak felhívásait 15 sor terjedelemtől
térítésmentesen közöljük**

az Orvosi Hetilap előfizetői részére.

A pályázati hirdetések ugyancsak térítésmentesek, 10 sor terjedelemtől.



cefaslexin
Servispor[®] minden szempontból

Biztosítja a hatékonyságot
Jól tolerálják a betegek
Jó compliance-t biztosít
Kedvező árral párosul

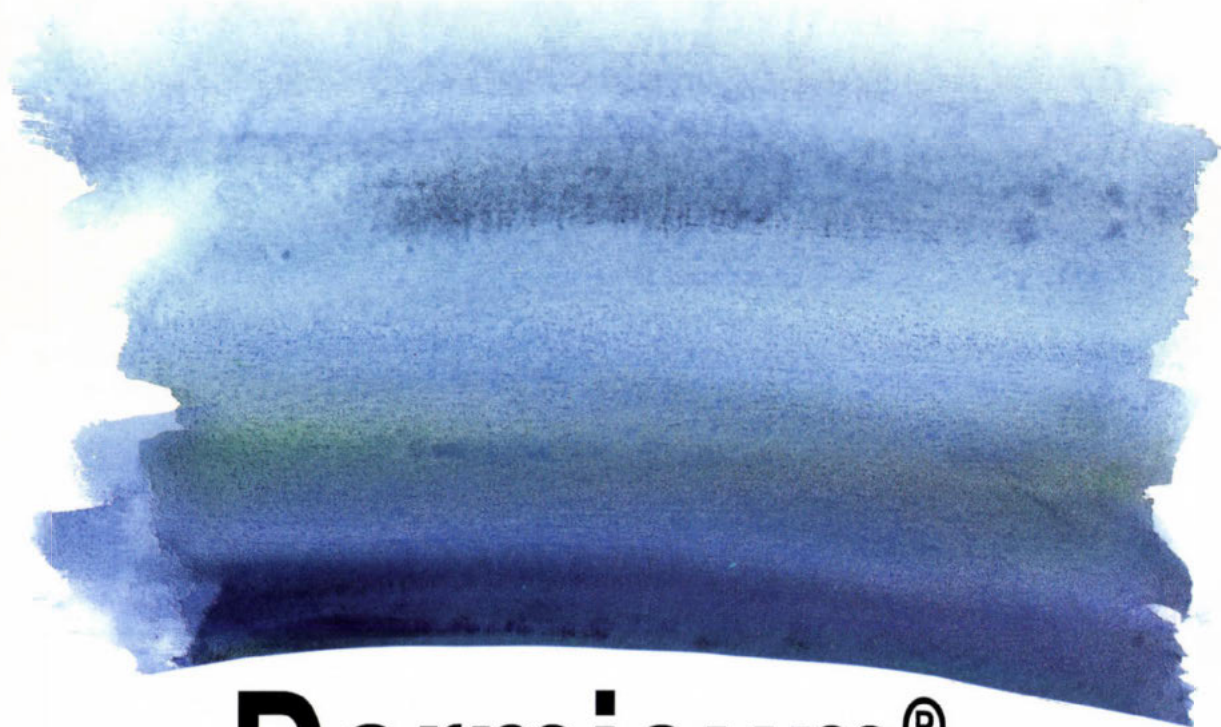
● Picture Elements



BIOCHEMIE
a NOVARTIS Csoport tagja

További információ:
BIOCHEMIE 1025 Budapest, Ferenchegyí út 13. Telefon/fax: 325-5984, 325-5985, 325-5986

Megbízható hipnoszedatív hatás Jó izomrelaxáció Kitűnő lokális tolerálhatóság iv/im adagolás mellett



Dormicum®

midazolam

a vízdékony benzodiazepin injekció

az anesztéziában és intenzív terápiában

Gyors hatású, a szervezetből gyorsan kiürülő altatószer. Antikonvulzív, anxiolitikus, izomgörcsoldó tulajdonsággal is rendelkeznek. Terápiás tartománya széles. A midazolam 95%-a kötődik plazmafahéjéhez. A kiválasztás felezési ideje 1,5–2,5 óra. **HATÓANYAG:** 5 mg midazolam 1 ml vizes oldatban, 15 mg midazolam 3 ml vizes oldatban. **JAVALLATOK:** műtét előtti premedikáció, narkózisbevezetés, narkózis fenntartása. **ELLENJAVALLATOK:** hatóanyaggal szembeni túlérzékenység, valamint a terhesség első trimesztere. **ADAGOLÁS:** im. iv. alkalmazásra. Az intravénás injekciót lassan kell beadni (narkózisbevezetésre körülbelül 2,5 mg-ot 10 sec alatt, bázis-szedáció esetén 1 mg-ot 10 sec alatt). **MŰTÉT ELŐTTI PREMEDIKÁCIÓ:** 1. **intravénás alkalmazás:** premedikáció: helyi érzéstelenítésben végzett beavatkozás esetén nyugtatásra 2,5 mg iv., 5–10 perccel a műtét előtt. Szükség esetén további 1 mg-os dózisokat lehet beadni. 2. **intramuszkuláris alkalmazás:** műtét előtt fájdalmat érző betegek esetén, a narkózis megkezdése előtt 30 perccel im. adva, önmagában, vagy antikolinerg szerekkel, esetleg analgetikumokkal kombinálva: **felnőtt dózis:** 0,07–0,1 mg/ttkg im., **gyermeknek:** 0,15–0,20 mg/ttkg im. E dózisokat 30 perccel a narkózis megkezdése előtt kell beadni. **NARKÓZIS BEVEZETÉSE:** 1. **intravénás alkalmazás:** indukáló szerként a dózis 10–15 mg iv. 2. **intramuszkuláris alkalmazás gyermekeknek:** ajánlott az altató és amnéziát kiváltó Dormicum® kombinációja ketaminnal (ataranalgésia). (Dormicum® 0,15–0,20 mg/ttkg im., ketamin 4–8 mg/ttkg im.) **NARKÓZIS FENNTARTÁSA:** **intravénás alkalmazás:** a megfelelő mélységű alvás fenntartásához további kis, iv. alkalmazott adagokra van szükség. **MELLÉKHATÁSOK:** a betegek általában jól tűrik. Az artériás vérnyomás, a pulzus és a légzés többnyire csak csekély mértékben változik. **GYÓGYSZERKÖLCÖSNHATÁS:** óvatosan adható: neuroleptikumokkal, trankvillánsokkal, antidepresszánsokkal, hipnotikumokkal, analgetikumokkal. **FIGYELMEZTETÉS:** agyi organikus eltérés vagy keringési, légzési elégtelenségben szenvedő idősebb betegek esetében az adagját körültekintően kell meghatározni. Dormicum® alkalmazása – más gyógyszerekhez hasonlóan – a terhesség első három hónapjában ellenjavallt. Túladagolás esetén a Dormicum® hatását a benzodiazepin-antagonista Anexate® (flumazenil) felfüggeszti. **MEGJEGYZÉS:** * járóbeteg-ellátásban nem rendelhető, kizárólag fekvőbeteg-gyógyintézetben (gondozóintézetben) alkalmazható. **CSOMAGOLÁS:** 10 db 1 ml-es amp. (5 mg), 5 db 3 ml-es amp. (15 mg). A készítményről részletes információ az "Utmutató a gyógyszerkészítmények rendelésére c. kiadvány pótlapján található." OGYI eng. száma: 3779/40/91.

Előállítja és forgalomba hozza:

EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT.

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG., Basel
licence alapján



További információval rendelkezésre áll:
EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT.

Termék osztály:

Levélcím: 1475 Budapest 10. Pf. 100.

Telefon: 260-2282. Telefax: 265-2192

Humán herpeszvírus-8 specifikus antitestek előfordulása magyar véradókban és Kaposi-sarcomás betegekben

Juhász Attila dr.¹, Remenyik Éva dr.², Hunyadi János dr.² és Gergely Lajos dr.¹

Debreceni Orvostudományi Egyetem, Mikrobiológiai Intézet (igazgató: Gergely Lajos dr.)¹
Bőrgyógyászati Klinika (igazgató: Hunyadi János dr.)²

A Kaposi-sarcomához asszociált herpeszvírus vagy humán herpeszvírus-8 patogenetikai szerepe a Kaposi-sarcoma kialakulásában mára széles körben elfogadottá vált. A szerzők közleményükben beszámolnak indirekt immunfluoreszcens módszerrel végzett seroepidemiológiai vizsgálatokról. Eredményeik szerint a felnőtt magyar lakosság 1,56%-ának (17/1089), míg a Kaposi-sarcomás betegek 100%-ának (12/12) szérumban mutatható ki HHV-8 látens nukleáris antigénre specifikus ellenanyag.

Kulcsszavak: Kaposi-sarcoma, Kaposi-sarcomához asszociált herpeszvírus, humán herpeszvírus-8, szerológia

Human herpesvirus-8 in Hungarian blood donors and patients with Kaposi's sarcoma. The pathogenic role of Kaposi's sarcoma associated herpesvirus or human herpesvirus-8 in the development of Kaposi's sarcoma is widely accepted today. Here the authors report an indirect immunofluorescence assay based seroepidemiologic study. Their results indicate that 1.56% (17/1089) of the Hungarian adult population and 100% (12/12) of Kaposi's sarcoma patients have serum antibodies to HHV-8 latent nuclear antigens.

Key words: Kaposi's sarcoma, Kaposi's sarcoma associated herpesvirus, human herpesvirus-8, serology

A Kaposi-sarcomához (KS) asszociált herpeszvírus (KSHV), más néven humán herpeszvírus-8 (HHV-8) 1994-es felfedezése óta (6) bebizonyosodott, hogy ezen új onkogén γ -herpeszvírus a KS valamennyi klinikai formájában, így a klasszikus (18), az AIDS-hez társult (6), az afrikai endémiás (22) és a transzplantáció utáni (4) KS-ban is kimutatható. A vírus etiológiai szerepe egyre inkább biztosra vehető a KS-ban, sőt a patogenezis egyes részletei már tisztázottak is. Egyes virális fehérjék transzformáló, mások neoangiogenetikus hatásúak különböző kísérleti rendszerekben. A részletes ismertetést kerüldő utalunk a nemrégiben megjelent összefoglaló közlemények egyikére (23), és a primer endothelkulturák *in vitro* transzformálhatóságára HHV-8-cal (8).

Bár a KS Magyarországon is ritka betegség, ezen új onkogén herpeszvírus elterjedtségének kérdése a hazai populációban nemcsak elméleti jelentőségű. Gondoljunk csak a KS transzplantáció után kifejlődő (17) vagy más immunszuppresszív kezelésekre kapcsolt formáira (28), és azokra a betegekre, akik ilyen kezelés hatására tartoznak a iatrogén KS legnagyobb és egyre növekvő létszámú hazai rizikócsoportjába.

HHV-8 seroepidemiológiája más országokban

A vírus seroepidemiológiájában a HHV-8 latens nukleáris antigénje elleni antitestek kimutatását tekintik elfogadottnak (9, 10). Az ún. latens nukleáris antigént (LNA) kódoló szakasznak (HHV-8 ORF 73) más humán herpeszvírusokban nem ismert homologója (19, 21), ezért az anti-LNA ellenanyag a HHV-8 fertőzés specifikus markere. Sőt az anti-LNA ellenanyagok HIV-pozitív egyéneknél a KS későbbi kifejlődését prognosztizálják

(9). Indirekt immunfluoreszcens vizsgálatok alapján az egészséges amerikai populációban 1–2%-ban, KS endémiás afrikai országokban 50–70% körüli arányban, Kaposi-sarcomás betegekben kb. 90%-ban mutatható ki anti-LNA ellenanyag a páciensek szérumban (10, 12, 13). Nemibeteg/STD-szakrendelésen (sexually transmitted disease) megjelent betegek seroepidemiológiai vizsgálatával kiderült, hogy a HHV-8 elsősorban szexuális úton terjed (12), így az anti-LNA szeropozitivitás a szexuálisan aktív kor előtt gyakorlatilag nem fordul elő (3), ugyanakkor HIV pozitív homoszexuális férfiak kb. 30%-ában van LNA specifikus ellenanyag (12, 24). Jelenleg a HHV-8 fertőzés biztos eredményeket tekint szűles körben irányadónak, annál is inkább, mert az anti-LNA ellenanyagok és a KS epidemiológiája egybevágnak (2, 12).

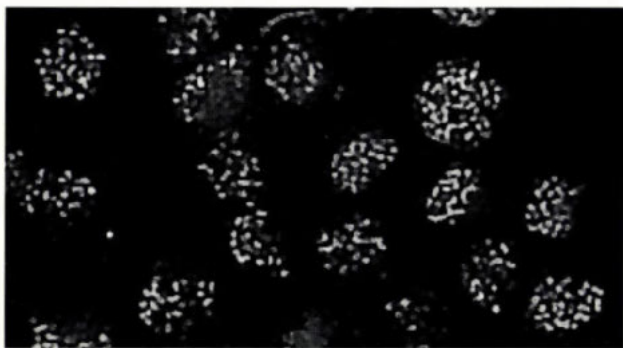
HHV-8 seroepidemiológiája hazánkban

Módszerek

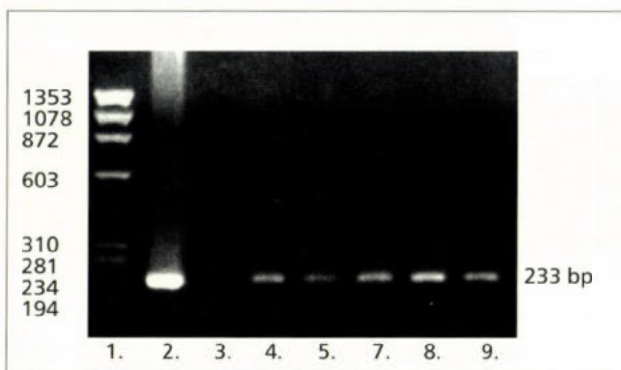
Véradáson megjelent 1089 egészséges felnőtt (19–59 év, átlag 38,2 év; 62% férfi, 38% nő) szérummintáit vizsgáltuk indirekt immunfluoreszcens módszerrel (10, 13). Vizsgálatainkban az antigénforrás BCBL-1 sejtek [csak HHV-8 pozitív testüregi lymphoma sejtvonal (5, 20)] acetonnal fixált keneteit inkubáltuk a hígított szérummintákkal, majd jelző ellenanyagként antihumán-IgG-FITC konjugátumot alkalmaztunk. Cellularis antigénnel autoreaktív ellenanyagok kizárására negatív kontrollként herpeszvírussal nem fertőzött sejtvonal (Ramos) kenetét használtuk. Pozitív kontroll savóként KS betegek (n = 12, 38–86 év, átlag 68,9 év, 9 férfi, 3 nő) szérummintáit használtuk.

A KS betegek HHV-8-cal való fertőzöttségét a KS laesiók biopsziáiból származó DNS minták HHV-8 specifikus polimeráz láncreakciójával igazoltuk (6, 11).

A statisztikai elemzéseket SPSS 7.5 for Windows és Excel 6.0 programokkal készítettük.



1. ábra: Kaposi-sarcomás beteg savójának indirekt immunfluoreszcias reakciója fixált BCBL-1 sejten



2. ábra: HHV-8 specifikus polimeráz lánreakció elektroforetikus képe (1. ϕ \times 174 Hae III marker, 2.: pozitív kontroll, 3.: negatív kontroll, 4.–8. KS minták)

Eredmények

Eredményeink szerint a KS biopsziák 100%-ában volt detektálható a HHV-8 polimeráz lánreakcióval, míg más típusú tumorokban (2–2 basalioma, melanoma, haemangioma) és egészséges szövetekben a vírust nem tudtuk kimutatni (1. ábra). A 12 KS beteg mindegyik szérumsintájában kimutatható volt az LNA specifikus ellenanyag (2. ábra). Klinikailag mindegyik eset klasszikus KS-nek bizonyult a betegek életkora, a végtagokra lokalizálódó, kevés számú, lassan progrediáló laesiók és a HIV szerológiai negativitás alapján.

Az egészséges populációban 1089 mintából 17 véradó szérumban találtunk anti-LNA antitesteket. Ez azt jelenti, hogy a felnőtt magyar lakosság kb. 1,56%-a fertőzött HHV-8-cal. A szeropozitív egyének átlagos életkora 42,7 év, közülük 13 férfi és 4 nő. Az ellenanyagok titerében is van különbség a normál és a KS populáció között. Az anti-LNA antitestek titera a normál populációban többnyire alacsony (< 320), ill. 40–1280. A KS populációban leggyakrabban ennél magasabb, azaz a szérumok 640–5120-szeres hígításában is kimutatható HHV-8-ellenes ellenanyag (1. táblázat).

Érdekesség, hogy vizsgálataink során egy korábban KS-nak diagnosztizált beteg szeronegativnak bizonyult. Az archivált paraffinos blokkból preparált DNS mintából ebben az esetben nem lehetett HHV-8-at detektálni

1. táblázat: Humán herpeszvírus-8 latens nukleáris antigénre specifikus antitestek jelenléte és titere

| Csoport | Ellenanyag | |
|-------------------------|-----------------|----------|
| | prevalenciája | titere |
| Véradók | 17/1089 (1,56%) | 40–1280 |
| Kaposi-sarcomás betegek | 12/12 | 640–5120 |

polimeráz lánreakcióval. Később a megismételt hisztológiai és klinikai vizsgálat pseudo-Kaposi-sarcomát igazolt. Ez az eset felhívja a figyelmet a HHV-8 szerológiai vizsgálatra, mint differenciáldiagnosztikai lehetőségre egyes megbetegedésekben.

Megbeszélés

HHV-8 anti-LNA ellenanyagokat az egészséges véradók 1,56%-ában, míg klasszikus Kaposi-sarcomás betegek 100%-ában tudtuk detektálni (1. táblázat). Ezen eredményeink a szerológiai kimutatható perzisztens HHV-8 fertőzés ritkaságára utalnak a magyar felnőtt lakosság körében. Adataink összhangban vannak a Kaposi-sarcoma és a HHV-8 mára elfogadott etiológiai kapcsolatával és a KS epidemiológiájával. Adataink gyakorlatilag megegyeznek egy másik magyar munkacsoport eredményével, ahol 570 véradó vizsgálatával az anti-LNA ellenanyagok 2,1%-os prevalenciáját mutatták ki (16). Az általunk vizsgált Hajdú-Bihar megyei véradók és az előbb említett munkacsoport eredményeit összevetve a HHV-8 szeroprevalenciájában Magyarországon számottevő területi eltérések nem valószínűek, de kisebb etnikai eltérések esetleg feltételezhetőek.

A magyarországi 1,5–2%-os adat jól beleillik abba a geográfiai gradiensbe, ami a Közép-Afrika 50–70% – mediterrán országok 5–25% – Magyarország 1,5–2% – Nyugat-Európa 0,1–1% vonalon tapasztalható az anti-LNA szeroprevalenciát illetően (10, 13, 16, 24, 29).

A szeropozitív véradók átlagos életkora statisztikailag nem különbözik a szeronegatív véradókéval (t-próba, $p > 0,05$), de jelentősen alacsonyabb a klasszikus KS csoport átlagos életkoránál (t-próba, $p < 0,05$). A véradók és a KS csoport szeroprevalenciája közötti szignifikáns különbség (Fisher egzakt próba, $p < 0,01$) azonban nem a két csoport különböző kormegoszlásában keresendő, mert logisztikus regressziós analízis igazolta, hogy a véradók között a szeropozitivitást csak csekély mértékben befolyásolja a növekvő életkor (OR = 1,05; CI: 1,0005–1,1069; $p < 0,048$; a modell szerint a 60–80 éves korosztály becsült szeropozitivitása kb. 4,8–13%). Ezzel ellentétben a klasszikus KS-nak az 50 évnél idősebb kor jelentős rizikótényezője (OR = 56,7; CI: 4,67–687,7; $p < 0,0016$). Ezek a statisztikai eredmények úgy értelmezhetőek, hogy a klasszikus KS kialakulása a HHV-8 fertőzés hosszú inkubációs idejű időskori következménye.

Itt jegyezzük meg, hogy a magas anti-LNA szeroprevalenciájú országokban valóban kimutatható a szeroprevalencia emelkedése az idősebb korcsoportokban (14, 29). A férfilakosság magasabb arányú szeropoziti-

vitását szintén leírták (14, 29), ami esetleg összefügghet azzal, hogy a vírusperzisztencia helye egyes vizsgálatok szerint a prostata (15, 26). Ez ráadásul a feltételezett szexuális átvitelrel együtt jól magyarázza a HIV pozitív csoportokon belül a homoszexuális férfiak kiugró KS incidenciáját (2) és magas anti-LNA szeroprevalenciáját (12, 24).

A vírus valódi elterjedtségéről a populációban valószínűleg az anti-LNA antitest szeroprevalenciája nem ad teljes képet, hiszen egyes KS betegek között is található olyan, akiben nem mutatható ki ilyen ellenanyag. Az idősebb korcsoportokban kimutatható magasabb szeroprevalencia (14, 29) sem feltétlenül az aktívabb szexuális élet jele, hanem a feltételezhetően későn kialakuló ellenanyagválasz jele. Mások vizsgálatai alapján az anti-LNA szerológia szenzitivitása 90% körülre becsülhető (24, 27).

Más vírusantigéneket is használnak szerológiai reakciókban, így a litikus (vírusszaporodás) ciklus antigénjeit (1, 7, 24). Egyes vírus kapszid antigéneket használva antigénként a KS betegek 80–90%-ban szeropozitívak ELISA-módszerrel vizsgálva (7, 24). Egyedül az antilitikus immunfluoreszcencia szenzitivitása közelíti meg a 100%-ot, de ennek specificitása máig is kérdéses. Antilitikus immunfluoreszcenciával ellentmondásos 0% és 25% szeropozitivitási értékeket is publikáltak az amerikai felnőtt lakosság körében (13, 25). Különböző rekombináns antigén ELISA rendszerekben is hasonlóan ellentmondásos eredmények születtek (1, 7, 24). A litikus és rekombináns kapszid antigénekkal kapott szerológiai eredmények a saját kategóriájukban is ellentmondások és a széles körű átfertőzöttséggel nagyban ellentmondanak a KS epidemiológiájának (2). Ezekben a szerológiai próbákban felmerül, ill. részben bizonyított (1) a keresztreakció lehetősége más herpeszvírusok antigénjeivel is [kb. 40–60%-os DNS homológia, ill. kb. 50–60%-os aminosav identitás az ubikviter Epstein-Barr-vírus/HHV-4 egyes régióival, antigénjeivel (21)]. Elméletileg a széles körű átfertőzöttség lehetősége sem lenne elképzelhetetlen, ha a HHV-8 mint feltétlenül virális faktor mellett genetikai predispozíció, immunszuppresszió és más ismeretlen kofaktorok is döntően szükségesek a KS kialakulásához. Ezen felfogás szerint a HHV-8 a legtöbb humán herpeszvírushoz hasonlóan igen elterjedt vírus is lehetne a normál populációban. Ebben az esetben az anti-LNA antitestek csak a KS relatív rizikóját vagy meglétét jelentenék, nem pedig a vírus valódi epidemiológiáját tükröznék. A jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján azonban a HHV-8 széles körű elterjedtsége nem fogadható el teljes bizonyossággal, de a lehetőségét sem zárhatjuk ki. Ennek tisztázása további kutatások eredményétől függ.

A HHV-8 epidemiológiai vizsgálatban a másik megközelítés a vírus DNS kimutatása polimeráz láncreakcióval különböző szövetekből, mint pl. prostata, nyirokcsomók és perifériás fehérvérsejtek. A normál populációt illető adatok azonban a PCR-alapú epidemiológiai vizsgálatoknál is nagymértékben szórnak (pl. 16, 27). Így a HHV-8 pontos epidemiológiáját csak további vizsgálatok fogják véglegesen tisztázni, de addig is az anti-LNA szeroprevalenciát tekinthetjük irányadónak a HHV-8 epidemiológiájában.

Köszönetnyilvánítás: A munka kivitelezésében nyújtott technikai segítségért köszönettel tartozunk *Kissné Deák Andreának*, *Kissné Geréby Viktóriának* és *Rácz Péternének*, a felhasznált savómintáért a Megyei Vértanszúziós Állomás munkatársainak, *dr. Medgyessy Ildikónak* és *Jakabné Kovács Erzsébetnek*. A BCBL-1 sejtvonalat a NIH AIDS Reagens Programon keresztül szereztük be. A dolgozat anyagi háttérét az alábbi források biztosították: DOTÉ Mecanatúra Pályázat, OTKA T023864 és ETT T-10304/96.

IRODALOM: 1. *Andre, S., Schatz, O., Bogner, J. R.:* Detection of antibodies against viral capsid proteins of human herpesvirus 8 in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *J. Mol. Med.*, 1997, 75, 145–152. – 2. *Beral, V., Peterman, T. A., Berkelman, R. L. és mtsai:* Kaposi's sarcoma among persons with AIDS: A sexually transmitted infection? *Lancet*, 1990, 335, 123–128. – 3. *Blauvelt, A., Sei, S., Cook, P. M. és mtsai:* Human herpesvirus 8 infection occurs following adolescence in the United States. *J. Infect. Dis.*, 1997, 176, 771–774. – 4. *Boshoff, C., Whitby, D., Hatzioannou, T. és mtsai:* Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus in HIV-negative Kaposi's sarcoma. *Lancet*, 1995, 345, 1043–1044. – 5. *Cesarman, E., Chang, Y., Moore, P. S. és mtsai:* Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-related body-cavity-based lymphomas. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 332, 1186–1191. – 6. *Chang, Y., Cesarman, E., Pessin, M. S. és mtsai:* Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science*, 1994, 266, 1865–1869. – 7. *Davis, D. A., Humphrey, R. W., Newcomb, F. M. és mtsai:* Detection of serum antibodies to a Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-specific peptide. *J. Infect. Dis.*, 1997, 175, 1071–1079. – 8. *Flore, O., Rafii, S., Ely, S. és mtsai:* Transformation of primary human endothelial cells by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Nature*, 1998, 394, 588–592. – 9. *Gao, S. J., Kingsley, L., Hoover, D. R. és mtsai:* Seroconversion to antibodies against Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-related latent nuclear antigens before the development of Kaposi's sarcoma. *N. Engl. J. Med.*, 1996, 335, 233–241. – 10. *Gao, S. J., Kingsley, L., Li, M. és mtsai:* KSHV antibodies among Americans, Italians and Ugandans with and without Kaposi's sarcoma. *Nat. Med.*, 1996, 2, 925–928. – 11. *Juhász, A., Remenyik, É., Szarka, K. és mtsai:* Consistent PCR-SSCP pattern of HHV-8 in the course of classical Kaposi's sarcoma assumes its clonal origin. *J. Med. Virol.*, 1998, 54, 300–304. – 12. *Kedes, D. H., Operskalski, E., Busch, M. és mtsai:* The seroepidemiology of human herpesvirus 8 (Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus): distribution of infection in KS risk groups and evidence for sexual transmission. *Nat. Med.*, 1996, 2, 918–924. – 13. *Lennette, E. T., Blackbourn, D. J., Levy, J. A.:* Antibodies to human herpesvirus type 8 in the general population and in Kaposi's sarcoma patients. *Lancet*, 1996, 348, 858–861. – 14. *Luppi, M., Whitby, D., Barozzi, P. és mtsai:* Correspondence. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1998, 90, 1103–1104. – 15. *Monini, P., Lellis, L., Fabris, M. és mtsai:* Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus DNA sequences in prostate tissue and human semen. *N. Engl. J. Med.*, 1996, 334, 1168–1172. – 16. *Nagy K., Kemény B., Rhenzo G. és mtsai:* Kaposi-sarcomához társult humán herpeszvírus ellenanyagok HIV-fertőzött és egészséges magyar populációban. *Magyar Venereol. Arch.*, 1998, 2, 17–20. – 17. *Penn, I.:* Kaposi's sarcoma in transplant recipients. *Transplantation*, 1997, 64, 669–673. – 18. *Rady, P. L., Yen, A., Martin, R. W. III és mtsai:* Herpesvirus-like DNA sequences in classic Kaposi's sarcomas. *J. Med. Virol.*, 1995, 47, 179–183. – 19. *Rainbow, L., Platt, G. M., Simpson, G. R. és mtsai:* The 222- to 234-kilodalton latent nuclear protein (LNA) of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus 8) is encoded by orf73 and is a component of the latency-associated nuclear antigen. *J. Virol.*, 1997, 71, 5915–5921. – 20. *Renne, R., Zhong, W., Herndier, B. és mtsai:* Lytic growth of Kaposi's sarcoma associated herpesvirus (human herpesvirus 8) in culture. *Nat. Med.*, 1996, 2, 342–346. – 21. *Russo, J. J., Bohenzky, R. A., Chien, M. C. és mtsai:* Nucleotide sequence of the Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (HHV8). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996, 93, 14862–14867. – 22. *Schalling, M., Ekman, M., Kaaya, E. E. és mtsai:* A role for a new herpes virus (KSHV) in different forms of Kaposi's sarcoma. *Nat. Med.*, 1995, 1, 707–708. – 23. *Shulz, T. F.:* Kaposi's sarcoma

associated herpesvirus (human herpesvirus-8). *J. Gen. Virol.*, 1998, 79, 1573–1591. – 24. *Simpson, G. R., Schulz, T. F., Whitby, D. és mtsai*: Prevalence of Kaposi's sarcoma associated herpesvirus infection measured by antibodies to recombinant capsid protein and latent immunofluorescence antigen. *Lancet*, 1996, 348, 1133–1138. – 25. *Smith, M. S., Bloomer, C., Horvat, R. és mtsai*: Detection of human herpesvirus 8 DNA in Kaposi's sarcoma lesions and peripheral blood of human immunodeficiency virus-positive patients and correlation with serologic measurements. *J. Infect. Dis.*, 1997, 176, 84–93. – 26. *Staskus, K. A., Zhong, W., Gebhard, K. és mtsai*: Kaposi's sarcoma associated herpesvirus gene expression in endothelial (spindle) tumor

cells. *J. Virol.*, 1997, 71, 715–719. – 27. *Tasaka, T., Said, W. J., Morosetti, R. és mtsai*: Is Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus ubiquitous in urogenital and prostatic tissues? *Blood*, 1997, 89, 1686–1689. – 28. *Trattner, A., Hodak, E., David, M. és mtsai*: The appearance of Kaposi sarcoma during corticosteroid therapy. *Cancer*, 1993, 72, 1779–1783. – 29. *Whitby, D., Luppi, M., Barozzi, P. és mtsai*: Human herpesvirus 8 seroprevalence in blood donors and lymphoma patients from different regions of Italy. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1998, 90, 395–397.

(Juhász Attila dr., Debrecen, Pf. 17. 4012)

Timmis–Brecker: Kardiológiai vizsgálatok képes atlasza

Ezzel a kötettel hiányt pótol a kiadó. A gazdagon illusztrált, összefoglaló műben a szerzők kórképek szerint csoportosítják és mutatják be azokat a vizuális információkat, amelyek segítségével a szívbetegekkel foglalkozó orvos felállíthatja a diagnózist. A kétszáznál több vonalas ábra és a közel négyszáz fotó a szöveggel együtt teszi teljessé a kötetet. A fordítás *Kancz Sándor dr.* munkája.

Ár: 4500,- Ft

Kékes Ede: EKG-enciklopédia

A kötet a szerző korábbi, sikeres EKG-atlasz c. könyve helyett, nagyobb terjedelemben és lényegesen más struktúra szerint íródott. A könyv didaktikája jól követhető: minden kép elemzésekor a leírás, a diagnózis és a differenciáldiagnózis mellett kitér az alapbetegségekre, a klinikai képre, a lehetséges tünetekre, a terápiás elvekre, majd tesztkérdéssel ellenőrizheti az olvasó az elsajátított tudást. A kötet a Felsőoktatási Pályázatok Irodája által lebonyolított felsőoktatási tankönyvtámogatási program keretében jelent meg.

Ár: 3900,- Ft

A kötetek kaphatók az orvosi szakkönyvesboltokban, de megrendelhetők a kiadótól levélben, telefonon vagy faxon.

Springer Orvosi Kiadó

Budapest VIII., Múzeum utca 9. fszt. (ÚJ!)

Levélcím: 1327 Budapest, Pf. 94.

Telefon: 266-0958 (ÚJ!), fax: 266-4775 (ÚJ!)



Springer

Megrendelőlap

(OH 98/50.)

Alulírott postai teljesítéssel megrendelem az alábbi köteteket:

Timmis–Brecker: Kardiológiai vizsgálatok képes atlasza példányban, 4500,- Ft/pld. áron,

Kékes: EKG-enciklopédia példányban, 3900,- Ft/pld. áron.

Név:

Cím:

A számla címzettje:

Tudomásul veszem, hogy a kiadó 3000,- Ft alatti vásárlás esetén 350,- Ft postaköltség-hozzájárulást számol fel. Kijelentem, hogy az Orvosi Hetilap előfizetője vagyok, ezért vásárlásomkor 20% kedvezményben részesülök.

.....
aláírás

Hipertónia Optimális Terápiája

A VILÁG LEGNAGYOBB BEFEJEZETT HIPERTÓNIA VIZSGÁLATA

 **HOT** vizsgálat

alapján az optimális vérnyomásérték
átlag

138/83 Hgmm*

A diastolés vérnyomás 105 Hgmm-ről
az optimális 83 Hgmm-re való
csökkentése a súlyos cardiovascularis
szövődmények szempontjából

**30% kockázat
csökkenést eredményez.***

A  **HOT** vizsgálat választott
bázisterápiája a

Plendil®

(FELODIPIN)

A napi 75 mg ASA kezelés a súlyos
CV események kockázatát 15%-kal,
a myocardialis infarktus kockázatát
36%-kal csökkentette.*



*Örömkre szolgál, hogy támogat-
tuk és lebonyolíthattuk a hipertónia
kezelésének alapjait meghatározó,
világméretű vizsgálatot.*

ASTRA

*Referencia: Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG
et al, for the HOT StudyGroup. Benefits of intensive
blood pressure lowering and acetylsalicylic acid in
hypertensive patients. Lancet 1998; 351:1755-1762

*További információkért kérjük
forduljon irodánkhoz:*

ASTRA

ASTRA Pharmaceutics
ASTRA Pharmaceutics Kft.
2045 Törökbalint, Park u. 3. Tel.: 457-7500

Dynalgic

Influenzát, megfázást kísérő általános rossz közérzet,
fájdalomérzet, lázas állapot, fejfájás



centrálisan
az inger vezetését
blokkoló

perifériásan
a fájdalom kémiai
ingerképződését
gátló

megerősített
hatású fájdalom-
csillapító tablettá

20 db

aspirin • kodein • koffein

Felnőtteknek naponta 1-4 (legfeljebb 6 tabl.-ig). Gyermekeknek 12-15 év között naponta egy vagy két tablettá. 12 év alatti gyermekeknek nem adható! A tablettát egy nagy pohár vízzel kell bevenni. 12 mg kodein foszfát, 45,8 mg koffein, 500 mg acetilszalicilsav tablettánként. Csak vényre adható ki.



Laboratoire BRIDE - France

Bővebb információk:
PDP Pharma Kft. Tel.: 213-2072 Fax: 201-8502

Mágneses rezonancia cholangiographiával szerzett első tapasztalataink

Mendly József dr.¹, Bajzik Gábor dr.¹, Kéki Kálmán dr.², Rumi György dr.³ és Repa Imre dr.¹

Pannon Agrártudományi Egyetem, Diagnosztikai Központ, Kaposvár (orvos igazgató: Repa Imre dr.)¹
Somogy Megyei Tüdő- és Szívkörház, Belgyógyászati Osztály, Mosdós (osztályvezető főorvos: Kéki Kálmán dr.)²
Kaposi Mór Megyei Kórház, Belgyógyászati Osztály, Kaposvár (osztályvezető főorvos: Rumi György dr.)³

A mágneses rezonancia cholangiographia az MR-nek egy új alkalmazási területe, melynek segítségével a máj-epeúrendszer betegségeiről nem invazív módon, jó minőségű képi információ nyerhető. A keresztmetszeti képkalkotó módszer utólagos digitális feldolgozás révén az endoszkópos retrograd cholangiographiával összevethető rekonstrukciós képek előállítására alkalmas. A keletkezett képek minősége a rendelkezésre álló technika és szoftver fejlettségétől függ. A szerzők 2D fast spin echo sequentiával végzett első vizsgálatainak tapasztalatait foglalták össze.

Kulcsszavak: epeutak radiológiai vizsgálata, epeutak MR-vizsgálata, epeutak szűkülete, epeutak elzáródása, epeutak kövesége, mágneses rezonancia képkalkotás

MR cholangiography: our first experiences. Magnetic resonance cholangiography is a new field of clinical application within MR imaging, enabling high - quality imaging on disorders of the pancreaticobiliary system. This cross-sectional imaging technique is, by means of postprocessing, suitable for the production of reconstruction images appropriate for comparison with endoscopic retrograde cholangiography. The quality of the images thus obtained is dependent upon the level of development of the technology and software available. Observations arising from authors initial examinations using 2D fast spin echo sequence are summarised.

Key words: bile duct radiography, bile duct stenosis or obstruction, bile ducts calculi, magnetic resonance (MR), rapid imaging

Az MR cholangiographia az epeutak vizsgálatának új módszere, gyorsan fejlődik, nincsenek tradicionális, mindenki által egységesen elfogadott metodikái, most keresik helyét a diagnosztikus sorban. Az MR cholangiographia technikai alapja egy erősen T2 súlyozott szekvencia, melynek az a jellegzetessége, hogy az álló vagy csak lassan áramló folyadék, mint az epe, magas jelintenzitással ábrázolódik, míg a környező szövetek jelintenzitása alacsony (22).

Vizsgálati anyag, módszer

Vizsgálatainkat 1,5 Tesla térerősségű berendezéssel (Siemens SP 63), testtekerccsel, 2D fast spin echo szekvenciát alkalmazva, légszűrés nélkül végeztük.

Vizsgálati paramétereink a következők: vizsgálati idő: 9 min 47 s; repetíciós idő: 4500 ms; echoidő: 140 ms; echo erősítés: 11; mintavételek száma: 4; szeletvastagság: 3 mm; matrix: 176 x 256. A szeleteket hagyományos módon készült T2 súlyozott transzverzális síkú vizsgálat képeire helyeztük fel coronalis vagy paracoronalis síkban. A maximális intenzitásértékek kivételével rekonstrukciós képeket (MIP) készítünk a test hossz tengelye körül elforgatva.

Jobb bordaív alatti görcsös panaszok, epeúti obstrukció tünetei miatt 17 esetben, 13 nő- és 4 férfi betegnél végeztünk MR cholangiographiát. Életkoruk 29 és 80 év között volt. Tizenegy betegnél korábban cholecystectomy történt. MR cholangio-

graphiás vizsgálatunkat minden esetben ultrahangvizsgálat előzte meg. Hat betegnél ERCP is történt, a többi beteg az ERCP-től elzárkózott vagy a vizsgálat kontraindikált volt. Egy alkalommal a kanülálás sikertelen volt, egy esetben a lelet volt kérdéses.

Eredmények

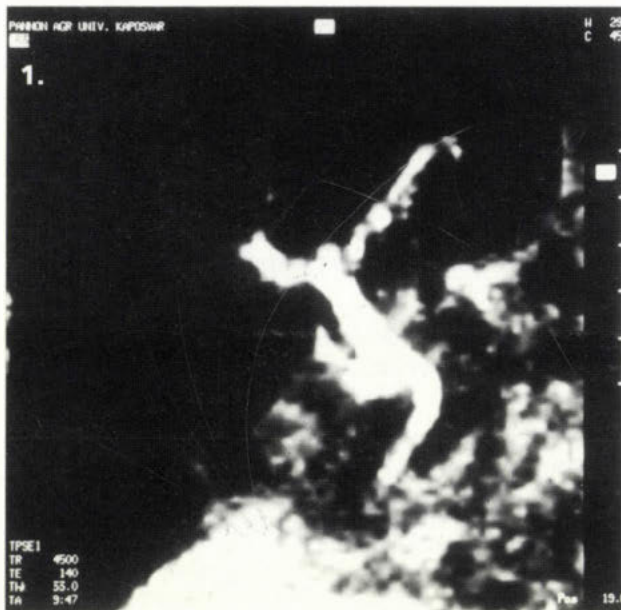
Az MR cholangiographia által felvetett és a végleges diagnózist az 1. táblázatban hasonlítjuk össze.

A tágabb epeutak az ultrahangvizsgálatokkal megegyezően minden esetben kimutathatók voltak. Az általunk talált és később endoszkópos, illetve műtéti úton eltávolított 5 epeúti kő egy-egy esetben ultrahang- és ERCP-vizsgálattal is látható volt. Három betegnél csak az MR cholangiographia igazolta a követ.

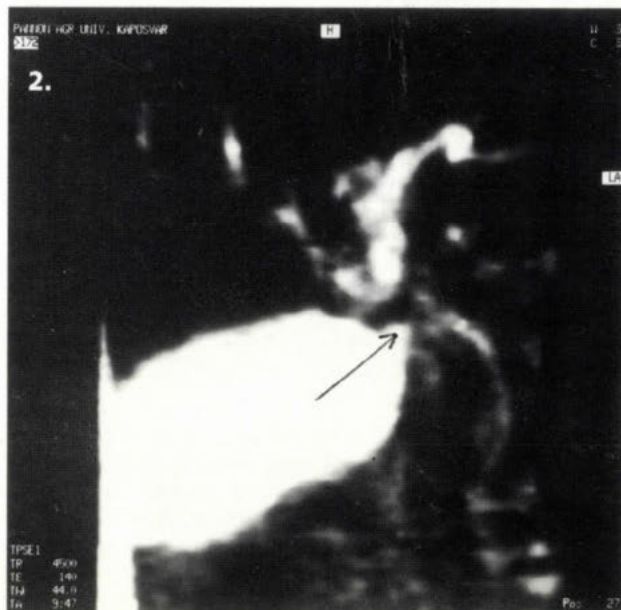
1. táblázat: Klinikai, műtéti és patológiai eredmények és az MR cholangiographiás vizsgálatok leletének összehasonlítása

| Végleges diagnózis | Eset-szám | MR diagnózis | | |
|-----------------------------|-----------|--------------|-----------------------------|-------|
| | | helyes | nem informatív, aspecifikus | téves |
| Cholelithiasis | 5 | 5 | | |
| Cholangiocarcinoma | 3 | 1 | 1 | 1 |
| Vater-papilla tumor | 1 | | 1 | |
| Sclerotizáló cholangitis | 1 | | 1 | |
| Pancreas pseudocysta | 1 | 1 | | |
| Epeműtét utáni epeúttágulat | 3 | 3 | | |
| Normális tágasságú epeút | 3 | 3 | | |
| Összesen | 17 | 13 | 3 | 1 |

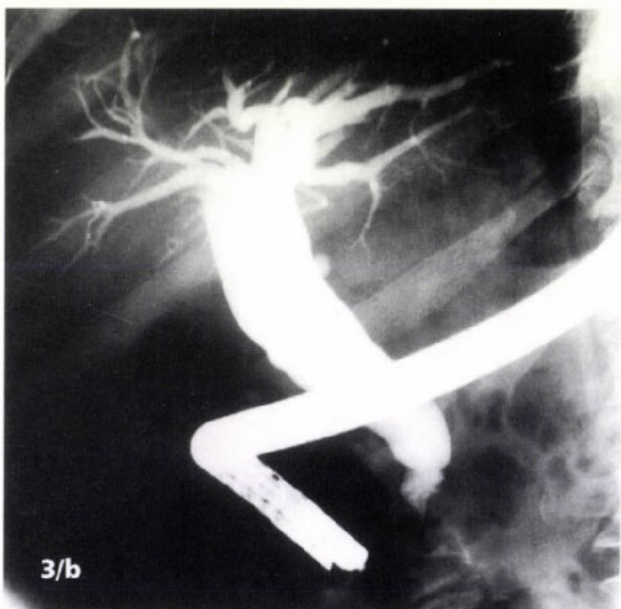
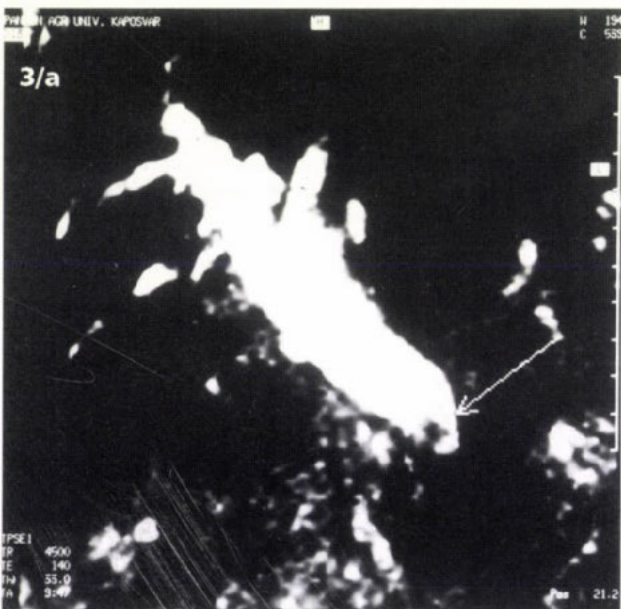
Rövidítések: MIP = maximum intensity projection; RARE = rapid acquisition by repeated echoes; HASTE = half - Fourier acquisition single - shot turbo spin - echo sequence; PTC = percutan transhepaticus cholangiographia; ERCP = endoszkópos retrograd cholangiopancreatographia



1. ábra: Elhúzódó HIDA-ürülés choledocholithiasis lehetőségét vetette fel, melyet az MR cholangiographia nem tudott igazolni



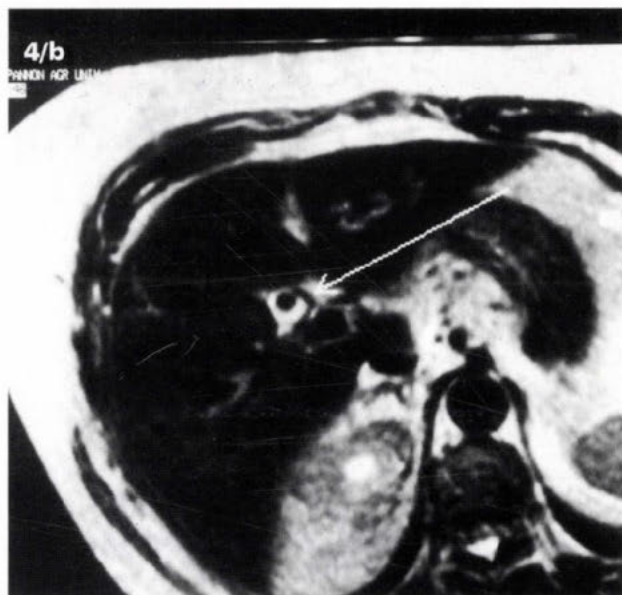
2. ábra: Az MR cholangiographiával az icterusos betegben az intrahepaticus epeutak tágulata és a májkapu magasságában az obstructio helye látható, oka – cholangiocarcinoma – nem volt kimutatható



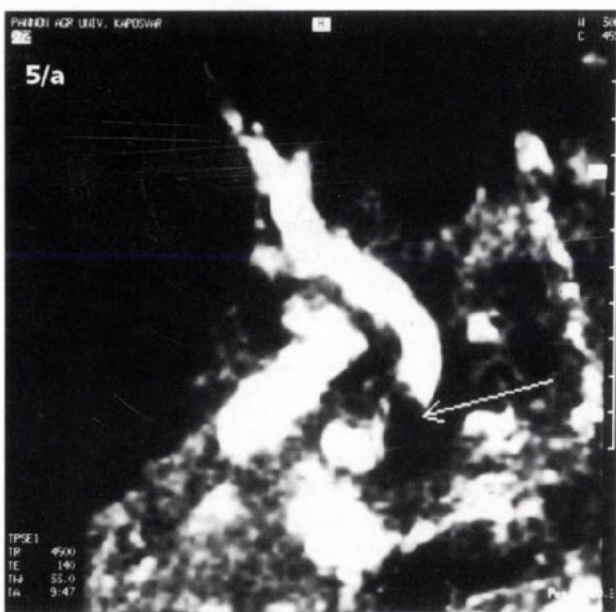
3. ábra: A 20 mm tág ductus choledochusban 8 mm nagyságú kőnek megfelelő alacsony jelintenzitású képlet látható a), mely ERCP-vel nem ábrázolódott egyértelműen b)

Az epeúti pangás hátterében egy betegnél inoperábilis, malignus epeúti térfoglalást, egy másik esetben külső kompressziót okozó pancreas pseudocystát találtunk. Hét alkalommal csak az epeutak tágabb voltát tudtuk kimutatni, illetve 2 esetben az elfolyási akadály helyét is meg tudtuk adni. Két májkapuban lévő epevezeték-szűkületből egy betegnél a szűkület okát az MR cholangiographia és a CT-vizsgálat sem tudta meghatározni, PTC-vel, majd műtéttel malignus epeúti tumor igazolódott. A másik esetben az MR cholangiographia alapján felvetettük a Klatskin-tumor lehetőségét, melyet később a műtét igazolt. Egy betegnél,

akinél az MR cholangiographia csak epeúttágulatot mutatott, a Vater-papilla tumorát az ERCP bizonyította. Egy alkalommal a talált epevezeték-tágulat okaként PTC-vel és később sectio során sclerotizáló cholangitist igazoltak. Három betegnél nem találtunk kórjelző értékű eltérést az epeúttágulat hátterében, ezek cholecystectomián átesett betegek voltak diszkrét, az ilyen esetben meglévő fiziológiai epevezeték-tágulatot alig meghaladó vastagságú choledochussal. Normális tágasságú epeutakat 3 betegnél találtunk. Az 1-6. ábrákon egy-egy jellegzetes vizsgálati eredményt mutatunk be.



4. ábra: A 10 mm tág epeútban egy 10 mm nagyságú, köre jellemző jelintenzitás látható. Egy hasonló képlet van a papilla környékén is a). A transversalis sík felvételen a choledochusban lévő kő jobban elkülöníthető b)



5. ábra: A kissé tágabb közös epevezetékben 16 mm nagyságú alacsony jelintenzitású kő igazolódott a). Az ERCP előnye, hogy a vizsgálat kiterjesztésével a kő el is távolítható b)

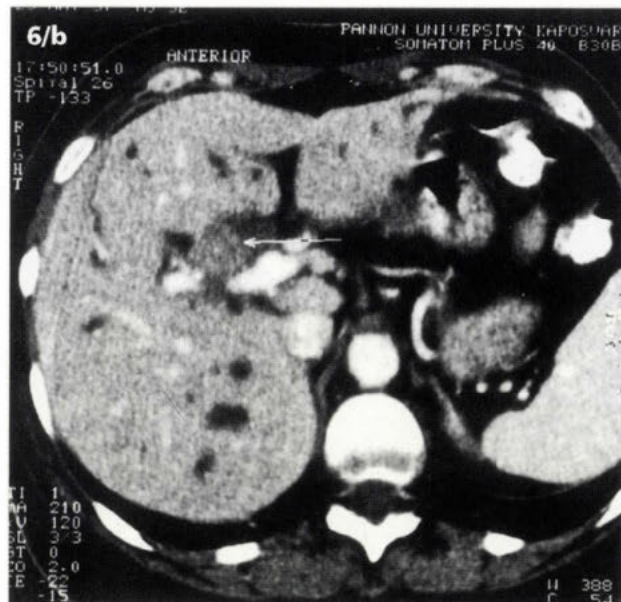
Megbeszélés

A máj-epeútrendszer megbetegedésének panaszaiával és tüneteivel érkező betegnél a diagnózis felállításához több képalkotó diagnosztikai módszer áll rendelkezésre. Ezek közül az ultrahangvizsgálat a leggyakrabban alkalmazott, elsőként választandó eljárás. Nem invazív, költsége alacsony, segítségével az epeutak tágulata korrekten megítható, a legtöbb esetben az elfolyási akadályt okozó kő vagy tumor is kimutatható (4, 6).

Az ERCP az eperendszer betegségeinek kimutatásában a legfontosabb módszer, mely gyakran a végleges diagnózi-

son kívül a terápiás megoldás lehetőségét is kínálja, sphincterotomia, kőeltávolítás végezhető. Az előzővel szemben invazív eljárás, és bizonyos esetekben, pl. Billroth II anastomosis, hepatojejunostomia után vagy akut pancreatitis esetén nem vagy csak nehezen alkalmazható, illetve kockázatos (19). A PTC az ERCP sikertelensége esetén, vagy az obstructio feletti szakasz tisztázására választható eljárás.

A cholecintigráfia előnye, hogy funkcionális információt ad. A CT az epeúti kövesség esetén sokszor korlátozott értékű, de a májkapuban, pancreasfejen lévő térfoglaló folyamatok kimutatásában fontos diagnosztikai módszer (11).



6. ábra: Az icterusos betegnél az epeutak tágulatát a ductus choledochust kitöltő terime, cholangiocarcinoma okozza. MR cholangiographiás felvétel a). CT-vizsgálat b)

A CT cholangiographia a hagyományos intravénás cholangiographia és a CT képalkotás egyesítéséből született eljárás (10).

Az MR-vizsgálat speciális T2 súlyozott képeiből kontrasztanyag adása nélkül, a maximális intenzitértékek kivételével olyan rekonstrukciós képeket készíthetünk, melyek hasonlóak az ERCP-vizsgálat felvételeihez (1, 3, 19, 21).

Az optimális kontraszt elérésének, a felbontóképesség fokozásának, a vizsgálati idő rövidítésének igénye különböző vizsgálati technikák kidolgozásához, újabb és újabb szekvenciák bevezetéséhez vezetett. Kezdetben gradiens echo szekvenciákat alkalmaztak, melyek a mozgási műtermékekre nagyon érzékenyek voltak, és felbontóképességük sem volt kielégítő (22).

Széles körben elterjedt a fast spin-echo szekvenciák használata 2D vagy 3D adatfelvétellel, légzésvezérléssel vagy anélkül, néhány szerzőnél zsírelnyomással is kiegészítve (2, 7, 9, 14, 15, 20). A vizsgálati idő ezekkel a módszerekkel is hosszú, a 10 percet is elérheti, ennek a lézészéből és egyéb mozgásból eredő műtermékek okozta képminőség-romlás a következménye. A légzésvezérelt technikákkal ez részben kiküszöbölhető. Újabban gyorsabb, ún. RARE, illetve Half-Fourier, HASTE szekvenciák kerültek előtérbe, melyek vizsgálati ideje mindössze 4–30 sec, így egy légzésszünetben elvégezhető, a mozgási műtermékek jelentősen csökkenthetők (13, 17, 18). MR cholangiographiával az epeutak tágulata még kevésbé fejlett technikákkal is jól kimutatható, az obstrukció helye is meghatározható, ezért kezdetben főleg epeúti pangás, obstrukciós icterus esetén alkalmazták (7, 9, 14). Később az epeúti kövesség kimutatása vált a vizsgálatok fő indikációs területévé. Az MR cholangiographia szenzitivitása magasabb (81–92%), mint az ultrahang (20–80%) vagy a CT-vizsgálaté (23–85%). Specifitásuk közel azonos (90–98%) (3, 4, 7, 8, 16).

Saját tapasztalataink alapján is epeúti kövesség kimutatásában tudtuk a legeredményesebben alkalmazni a módszert.

Az ERCP-hez hasonlóan az epeutakban lévő levegőbuborék a kőtől nehezen elkülöníthető, téves pozitív diagnózishoz vezethet.

Malignus folyamatok esetén a diagnózist általában az ultrahang- vagy a CT-vizsgálat megadja, de műtéti beavatkozás tervezéséhez szükség lehet a tumor epeutak mentén való kiterjedésének pontosabb meghatározására is. Az elzáródás hossza, az alatta és felette lévő szakasz is jól ábrázolható MR cholangiographiával.

Ampullaris tumoroknál az ERCP-vel elvégezhető biopsia szövettani eredményt ad, ellenben ennek a régióknak a megítélése MR cholangiographiával még jó technikával vizsgálva is bizonytalan (17–19).

A hosszú vizsgálati idejű szekvenciákkal a légzési mozgásból adódó műtermékek miatt az epeutak falának finom elváltozásai, diszkrét szűkületei és a jelentősen nem tágabb pancreasvezeték kóros eltérései nem értékelhetők. Sclerotizáló cholangitis betegünkönél sem tudtuk a fali elváltozásokat kimutatni, igaz, hogy a vizsgálat értékelhetőségét a meglévő ascites is befolyásolta. Az újabb szekvenciákkal már nemcsak a tág, pangásos epeutak, hanem a normális tágasságú epevezeték falának finom elváltozásai, gyulladással vagy egyéb eredetű szűkületei is ábrázolhatók, és a pancreasvezeték kóros elváltozásai is kimutathatók (1, 3).

Az MR cholangiographia technikai korlátait a rendelkezésre álló vizsgálóberendezés aktuális paraméterei és a szoftverek fejlettsége jelentik. Az általános MR alkalmazási ellenjavallatok, mint a szervezetbe beültetett fémcsövek, protézisek, valamint claustrophobia esetén a vizsgálat nem végezhető. A cholecystectomy során behelyezett fémklippek gyakran műtermékként ábrázolódnak.

Összefoglalóan megállapítható, hogy az MR cholangiographia egy fejlődő, új alkalmazási területe az MR-

nek. Az epeutak kóros elváltozásai kimutatásának direkt, nem invazív, kontrasztanyagot nem igénylő módszere. Nem első vizsgálat, ultrahang- és a legtöbb esetben ERCP vizsgálatnak kell megelőznie, de segíthet, ha az ERCP sikertelen vagy bizonytalan eredményű, ha a beteg a vizsgálatától elzárkózik, továbbá amikor az ERCP kontra-indikált. Megfelelő technika, kellő gyakorlat, elegendő kapacitás mellett bizonyos esetekben az ERCP vizsgálat alternatíváját jelentheti.

IRODALOM: 1. Barish, M. A., Soto, J. A.: MR cholangiopancreatography: techniques and clinical applications. *AJR*, 1997, 169, 1295–1303. – 2. Barish, M. A., Yucel, E. K., Soto, J. A. és mtsai: MR cholangiopancreatography: efficacy of three-dimensional turbo spin-echo technique. *AJR*, 1995, 165, 295–300. – 3. Becker, C. D., Grossholz, M., Becker, M. és mtsai: Choledocholithiasis and bile duct stenosis: diagnostic accuracy of MR cholangiopancreatography. *Radiology*, 1997, 205, 523–530. – 4. Bross, B. H., Harter, L. P., Gore, R. M. és mtsai: Ultrasonic evaluation of common duct stones: prospective comparison with endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Radiology*, 1983, 146, 471–477. – 5. Chan, Y., Chan, A. C. W., Lam, W. W. M. és mtsai: Choledocholithiasis: comparison of MR cholangiography and endoscopic retrograde cholangiography. *Radiology*, 1996, 200, 83–89. – 6. Einstein, D. M., Laysen, S. A., Ralls, P. W. és mtsai: The insensitivity of sonography in the detection of choledocholithiasis. *AJR*, 1984, 142, 725–728. – 7. Guibaud, L., Bret, P. M., Reinhold, C. és mtsai: Bile duct obstruction and choledocholithiasis: diagnosis with MR cholangiography. *Radiology*, 1995, 197, 109–115. – 8. Guibaud, L., Bret, P. M., Reinhold, C. és mtsai: Diagnosis of choledocholithiasis: value of MR cholangiography. *AJR*, 1994, 163, 847–850. – 9. Hall-Craggs, M., Allen, C., Owens, C. és mtsai: MR cholangiography: Clinical evaluation in 40 cases. *Radiology*, 1993, 189, 423–427. – 10. Harkányi Z., Balogh Gy., Fazekas T. és mtsai: Helical CT – cholan-

giographia: az epeutak vizsgálatának új radiológiai módszere. *LAM*, 1996, 6, 208–213. – 11. Lee, M., Lee, H., Kim, M. H. és mtsai: Extrahepatic biliary diseases: 3D MR cholangiopancreatography compared with endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Radiology*, 1997, 202, 663–669. – 12. Macaulay, S. E., Schulte, S. J., Sekijima, J. H. és mtsai: Evaluation of a nonbreath hold MR cholangiography technique. *Radiology*, 1995, 196, 227–232. – 13. Miyazaki, T., Yamashita, M., Tsuchigame, T. és mtsai: MR cholangiopancreatography using HASTE (half-Fourier acquisition single-shot turbo spin-echo) sequences. *AJR*, 1996, 166, 1297–1303. – 14. Morimoto, K., Shimoi, M., Shirakawa, T. és mtsai: Biliary obstruction: evaluation with three-dimensional MR cholangiography. *Radiology*, 1992, 183, 578–580. – 15. Neitlich, J. D., Topazian, M., Smith, R. C. és mtsai: Detection of choledocholithiasis: comparison of unenhanced helical CT and endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Radiology*, 1997, 203, 753–757. – 16. Regan, F., Fradin, J., Khazan, R. és mtsai: Choledocholithiasis: evolution with MR cholangiography. *AJR*, 1996, 167, 1441–1445. – 17. Reinhold, C., Bret, P. M.: Current status of MR cholangiopancreatography. *AJR*, 1996, 166, 1285–1295. – 18. Reuther, G., Kiefer, B., Tuchmann, A.: Cholangiography before biliary surgery: single-shot MR cholangiography versus intravenous cholangiography. *Radiology*, 1996, 198, 561–566. – 19. Soto, J. A., Barish, M. A., Yucel, E. K. és mtsai: Magnetic resonance cholangiography: comparison with endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastroenterology*, 1996, 110, 589–597. – 20. Soto, J. A., Barish, M. A., Yucel, E. K. és mtsai: MR cholangiopancreatography: findings on 3D fast spin-echo imaging. *AJR*, 1995, 165, 1397–1401. – 21. Soto, J. A., Yucel, E. K., Barish, M. A. és mtsai: MR cholangiopancreatography after unsuccessful or incomplete ERCP. *Radiology*, 1996, 199, 91–98. – 22. Wallner, B. K., Schumacher, K. A., Weidenmaier, W. és mtsai: Dilated biliary tract: evaluation with MR cholangiography with a heavily T2-weighted contrast-enhanced fast-sequence. *Radiology*, 1991, 181, 805–808.

(Mendly József dr., Kaposvár, Zárda utca 14. 7400)

Szántó Imre–Kemény János–Fekete Ferenc: **Hirtelen halál csecsemőkorban**

A könyv az életveszélyhelyzetek első orvosi ellátását mutatja be. Különös, szomorú aktualitása, hogy számos országban a „bölcsőhalál” (SIDS) a csecsemőhalálozás élére került. A kötet egyes fejezetei a keringés- és légzésleállással, az újraélesztéssel, a fenyegető életveszély-állapotokkal, a farmakoterápiával és a technikai felkészültséggel foglalkoznak. Ár: 1690,- Ft

A kötet kapható az orvosi szakkönyvesboltokban, de megrendelhető a kiadótól levélben, telefonon vagy faxon.

Springer Orvosi Kiadó

Budapest VIII., Múzeum utca 9. fszt. (ÚJ!)
Levélcím: 1327 Budapest, Pf. 94.
Telefon: 266-0958 (ÚJ!), fax: 266-4775 (ÚJ!)



Springer

Megrendelőlap (OH 98/50.)

Alulírott postai teljesítéssel megrendelem a Szántó–Kemény–Fekete: **Hirtelen halál csecsemőkorban** c. könyvet példányban, 1690,- Ft/pld. áron.

Név:

Cím:

A számla címzettje:

Tudomásul veszem, hogy a kiadó 3000,- Ft alatti vásárlás esetén 350,- Ft postaköltség-hozzájárulást számol fel. Kijelentem, hogy az Orvosi Hetilap előfizetője vagyok, ezért vásárlásomkor 20% kedvezményben részesülök.

.....
aláírás

Concor[®]

Bisoprolol

A BIZTONSÁG ISCHÉMIÁBAN

- ♥ Kardioszelektív, ISA nélküli tartós hatású β -blokkoló
- ♥ Védelmet nyújt a különösen kritikus hajnali és esti időszakokra
- ♥ Csökkenti az anginás rohamok számát és időtartamát
- ♥ A légzésfunkciós paramétereket nem érinti
- ♥ Nincs vasoconstriktív hatása
- ♥ A glükózanyagcserét nem befolyásolja
- ♥ Hatóanyagtartalma alacsony
- ♥ Jól tolerálható, mellékhatásokban szegény

MERCK

A magzat etológiája

Jakobovits Ákos dr.

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

A szerző a magzat aktivitásának, illetve magatartásának főbb vonásait foglalja össze. A magzat aktivitása felvilágosítást ad az idegfejlődés korai stádiumairól. A magatartás lehetőséget nyújt a mozgató-, érző-, észlelőképeség és ily módon a magzat jóllétének vizsgálatára. Veszélyeztetett terhességekben a magzat magatartásának vizsgálata segíthet a világrahozatal optimális időpontjának meghatározásában.

Kulcsszavak: a magzat magatartása, jólléte, a szervek működése

Fetal ethology. The author summarises the main aspects of fetal activity and behavior. Fetal activity provides information about early stages of the neurodevelopmental processes. Fetal behavior offers an opportunity for the study of motor, sensory, and cognitive functions in the fetus and, thus, of fetal wellbeing. In high risk pregnancies, studies of fetal behavior may help to establish the optimal time for the delivery of the fetus.

Key words: fetal behavior, wellbeing, organ functions

Az etológia – az aktivitás bizonyos megnyilvánulásai-
ból összetevődött magatartás vizsgálatának tudomá-
nya – viszonylag új tudományág. Az etológia alapjait
Darwintól származtatják ugyan, de tudományágként
csak az 1930-as években vált le az élettanról (57).
Darwinnak idevágó észlelései alapján nem meglepő,
hogy az első etológusok az állatok magatartásával fog-
lalkoztak. A magatartáskutatás három rendszeres mű-
velője az osztrák Lorenz a madarak, a szintén osztrák
Frisch a méhek és a holland Tinbergen a halak visel-
kedését tanulmányozták. Az állatok magatartását vizs-
gálták ugyan, de kutatásaik orvosi jelentősége miatt
1973-ban élettani Nobel-díjat kaptak. Az ember megfi-
gyelése csak az állatoké után következett. Ezt tükrözi az
is, hogy a hazai orvostudományi egyetemeken maga-
tartástudományi intézeteket csak az utóbbi években
szerveztek.

Az etológia a viselkedés biológiájának tudománya (57).
A magatartáskutatás célja kideríteni, hogy milyen belső és
külső tényezők együttműködése határozza meg, illetve be-
folyásolja a viselkedést. Az ember magatartásának gyöke-
re sok vonatkozásban a méhen belüli, magzati időre nyúlik
vissza. Ez nemcsak az újszülött élettani aktivitására, ha-
nem a felnőtt ember magatartására is érvényes.

A magzatok viselkedésére eleinte csak a korán kilöködött
(elvetélt, megszületett) magzatok életmegnyilvánulásai-
ból, illetve szerveik működésének vizsgálatából lehetett követke-
zteni (62). A röntgenvizsgálattal, illetve -felvétellel pedig
csupán egy pillanatnyi állapotot lehetett megfigyelni (63). Az
ultrahangkészülékek mintegy ablakot nyitva a méhbe, lehe-
tővé tették a magzat viselkedésének természetes körülmények
közötti vizsgálatát. Ennek köszönhetően a magzat etogramjá-
nak tanulmányozása az 1970-es évek óta fejlődik nagyobb
lendülettel.

A perinatológia célja a magzat normális magatartásá-
nak megállapítása után a viselkedését kóros körül-
mények között, veszélyeztetett terhességekben vizsgálni.
További feladat a mesterséges hatásokra bekövetkező vi-
selkedés tanulmányozása normális és kóros terhességek-
ben. Ezeket az adatokat felhasználva nemcsak a magzat
elhalását igyekszünk megakadályozni, hanem a meg-
betegedéseket is azok fogyatékosággal társuló következmé-
nyeit is megelőzni.

A magzat méhen belül aktív, mozog, pihen, alszik.
A magzat normális viselkedése idegi integritását tükrözi
(36). A magatartás vizsgálata a magzat jóllétének kimu-
tatására szolgál, amelyet számos kóros tényező veszé-
lyeztethet (66). Prechtl (48) az újszülött magatartásának
4 státusát alkalmazta a magzatokra is, de a státus sorszá-
ma utáni F betű a foetust jelenti.

1F státus: csendes alvás, nyugalom, amit szabályos idő-
közökben rövid testmozgás szakíthat meg. A szemmozgás
hiányzik. A szív működés frekvenciája állandó, kis oscil-
lációkkal. Izolált akcelerációk előfordulnak. Ezek a testmozgá-
sokkal szoros kapcsolatban vannak.

2F státus: aktív alvás. Gyakori, periódusos testmozgások
vannak, főleg nyújtózás és retroflexio, valamint végtagmoz-
gások. A szemmozgások folyamatosak. A szív működés
frekvenciája szélesebb oscillációs sávban észlelhető, mint
az 1F státusban. A testmozgások idején gyakoriak az akcele-
rációk.

3F státus: csendes ébrenlét, a testmozgások hiányoznak.
A szív működés frekvenciája állandó, de szélesebb oscillációs
sáv szélességgel, mint az 1F státusban. Akceleráció nincs.
A szemmozgások folyamatosak.

4F státus: aktív ébrenlét. Erőteljes, folyamatos aktivitás,
beleértve a törzs számos rotációját. A szemmozgások folya-
matosak. A szív működés frekvenciája nem állandó jellegű,
nagy, hosszan tartó akcelerációk figyelhetők meg, amelyek
gyakran tartós tachycardiában folytatódnak.

A magzat etogramját a következő tevékenységek alkotják:

1. Alvás, pihenés és aktivitás.
2. Testmozgás.
3. Anyagcserével kapcsolatos aktivitás
 - a légzőszervekben,
 - a tápcsatornában,
 - a vizeletkiválasztó rendszerben.
4. Nemi szervi vonatkozások.
5. Érzékszervek működése:
 - tapintás,
 - hallás,
 - ízlelés.

A magaviselet státusai a központi idegrendszer működésének direkt kifejezői (48). A magzati magatartás státusainak vizsgálata méhen belüli neurológiai vizsgálatnak tekinthető (3).

1. *Alvás, pihenés és aktivitás.* A csendes alvás (1F) státusában a szív-működés frekvenciája és a magzatmozgások szoros kapcsolatban vannak (69). Az alvás idején csökken az aktivitás és az izomtónus. Gyors szemmozgások észlelhetők, amelyek megelőzik a légzőmozgásokat és azok leállása után is folytatódnak. A csendes alvás időszakának egyik felében az aktivitás szünetel, a másikban a légzőmozgások a vizsgálati időszak 10–60%-át teszik ki. A magzat nyugalom-aktivitás ciklusa a terhesség 21. hetétől kezdve észlelhető. A csendes alvás kb. 20, az aktív alvás pedig mintegy 60 percig tart. Az 1F státus nagyjából a csendes alvásnak, a 2F és 3F az aktív alvásnak és a 4F az ébrenlétnak felel meg.

A magatartást külső és belső tényezők befolyásolhatják. Belső tényezők: a magzat biológiai állapota, az ébrenlét, az alvás, a fejlettség, az egészségi állapot, a vércukor-, a hormonszint, az oxigénellátottság. Külső tényezők: a méhösszehúzóerők, az anyai szervezetbe került gyógyszerek, kábítószeres, nikotin, alkohol vagy fizikai behatások, mint lökés, szúrás, érintés, hanginger.

2. *A testmozgások az izmaktól és az idegrendszertől függenek.* A mozgás az idegi aktivitás kifejezője, amely a fejlődés folyamán fokozatosan mutatható ki. Az embrió legkorábbi mozgásai izomeredetűek (myogen jellegűek), a későbbiek már az idegrendszer fejlődési folyamatának eredményei (neurogen jellegűek). Az első felismerhető mozgások a terhesség 6–7. hete táján jelentkeznek, féregszerűek (10, 66). Először a gerincoszlop lassú flexiójából és extenziójából, valamint a végtagok passzív elmozdulásából tevődnek össze. Néhány nappal később ezeket az első összetett mozgások váltják fel: az általános és riasztásos mozgások, amelyekben a törzs, a fej-nyak és a végtagok vesznek részt (49). Röviddel később, a 8. hét táján ultrahanggal a fej és medencevég közeledése, majd hirtelen, rángásszerű távolodása látható. A magzat e mozgások következtében a magzatvízben hirtelen felemelkedik, majd lassan ismét lesüllyed a petezsák legmélyebb részébe. A legszélesebb mozgásrepertoár a 8. és 10. hét között észlelhető (64). A korai mozgások autonóm módon következnek be, és zömmel a test minden izmát igénybe veszik.

A testmozgások eleinte arrhythmiasak és szabálytalan időközben jelentkeznek, bár néha szakaszosak is lehetnek. Olyan benyomást keltenek, mintha spontán keletkeznének, mivel környezeti hatás nem figyelhető meg. Ezeket nevezi

Chamberlain (10) saját kezdeményezésű aktivitásnak. Nagyrészt vagy teljesen belső tényezők váltják ki (belső motiváció). E mozgásokat a minimális idegi szerkezet gerjeszti. Eredményük az éretlenség ellenére rendezett mozgáskép.

Független végtagmozgások a terhesség 9–12. hetétől kezdve figyelhetők meg. A 12–16. héttől különböző kombinált végtag-, fej-, törzsmozgások és helyzetváltoztatások észlelhetők. A testmozgások a terhesség előrehaladásával egyre kevésbé hirtelen rángásszerűek, hanem folyamatosabbak és erőteljesebbek. A végtagmozgások lehetnek önállóak vagy a testmozgásokkal kapcsolatosak. A magzat mozgásai a 14–15. héten igen kifejezettek, mivel erre lehetőséget ad a viszonylag sok magzatvíz. Az érőidegek kifejlődésével megkezdődik a külső tényezők befolyása a mozgásokra, azaz a belső tényezők helyett a külsők dominálnak. Ezért a spontán mozgásokat később az ingerekkel kiválthatók követik (64). A kihordott magzat minden mozgásfélesége már az első trimeszterben is látható, csak a terhesség végén finomabb és összerendezettebb (66).

A magzatok jelentős időt töltenek mozgással, aminek feltételezhető célja az izmok fejlesztése, gyakorlás, felkészülés a méhen kívüli életre. Ezt a tevékenységet számos egyéb tényező mellett a napszakos (cirkadián) ritmus is befolyásolja. A leggyakoribbak a késő esti órákban. A mozgással töltött idő aránya éjszaka növekszik, a reggeli órákban viszont csökken. Étkezés után gyakrabban láthatók. A gyakoriság fokozódásában szerepe lehet az evés utáni vércukorszint-emelkedésnek.

A medencevégű fekvésben lévő magzatok aktivitásának minősége jelentősen eltér, de a mennyisége nem a fejtégű fekvésűektől, ami összefüggésben lehet a medencevégűek abnormális neurológiai állapotával (16). Az alsó végtagok mozgásának korlátozottsága a reflexek neurológiai érését és később a végtagok mozgását befolyásolja (50). A kihordott, medencevégű született kisgyermekek intellektuális teljesítménye hasonló volt a fejtégű fekvésből születettekével. A nagy súlyú, medencevégű fekvésűek statisztikailag szignifikánsan alacsonyabb intelligenciaszintet értek el a serdülőkor vége felé, mint a fejtégűek, a születés módjától függetlenül (55).

A terhesek a magzatmozgásokat a 18–20. héttől kezdve érzik meg és a terhesség korával párhuzamosan egyre nagyobb mértékben. A 3. trimeszterben a mozgások mintegy 87%-át észlelik. Kinetokardiogramon a látható mozgásprofilnak nagyobb fokú a specificitása, mint a magzati kardiogramon. A terhesség 28. és 43. hete között a magzatmozgások észlelhetőségének minőségét jelentősen nem befolyásolja az anya tápláltsága, paritása, a gestatio kora, a magzat elhelyezkedése és a lepény tapadásának helye (26).

A testmozgásokkal töltött idő fokozatosan csökken, ahogy a magzat fejlődik. A 24–28. héten jelentősen gyakrabban mozog, de rövidebb ideig, mint a 30–39. hét között. A magzat mozgásaktivitása a 34. héten éri el a maximumot. A terhesség vége felé, a szülés közeledtével a mozgások száma csökken. A 32. héten átlagosan 90 mozgás van 12 óra alatt, ami a 40. héten 50 mozgásra csökken. A csendes alvás vagy pihenés periódusa alatt nincs test- és végtagmozgás. A magzat pihenési ideje 50 percig is eltarthat, ezen túl a mozgás hiánya rendelkezésre álló gyanús.

A mozgások számát illetően a vélemények eltérnek. Ha 20 perc alatt legalább egy mozgás van, az biztató jel arra, hogy a magzat normális. Az észlelt magzatmozgások száma a normális terhességek 2,5%-ában 12 óra alatt 10 alatt lehet (35). Újabb megfigyelés szerint az 5. percentilis (két legalább 10 perces észlelési idő alatt 10 percenként 5) magzatmozgásnál kevesebb is gyanús és további vizsgálatok szükségesek (25).

Vizsgálati célból a magzatmozgásokat provokálni lehet mechanikus lökésekkel, vibroakusztikus ingerekkel, méhösszehúzóadásokkal, amelyeket oxitocin infúzióval vagy emlődímbó-serkentéssel lehet kiváltani (12, 13, 19, 28, 41, 60, 61).

A magzat aktivitását a központi idegrendszerben lévő centrumok irányítják. A központi idegrendszer működését jelentős mértékben befolyásolják a már említett oxigén-, vércukorszint és egyéb tényezők, amelyek a méhlepényen keresztül jutnak a magzatba. A testmozgások a központi idegrendszer épségére utalnak, izomválaszok az agy által felfogott különböző ingerekre. Ha a magzat vérellátása zavart szenved, a magzatmozgások ritkulnak, súlyos keringési elégtelenség esetén teljesen megszűnnek. Ezért a viselkedésből következtetni lehet a lepény-magzat közti vérellátás minőségére, illetve a magzat jóllétére. A pihenés-aktivitás ciklusoknak viszont a köldök artériában a vérkeringésre jelentős hatása nincs (46).

Az ikermagzatok 78%-a egészen eltérő, egymástól független mozgásprofilot mutat (2). Ez a méhen belüli különbség a méhen kívül is megmarad (20, 47). A konkordáns aktivitás a terhesség 32. hete előtt a leggyakoribb, azután az egyik magzat aktívabb, mint a másik. A konkordáns aktivitás nincs összefüggésben a konkordáns vagy diszkordáns növekedéssel (21).

Az ikermagzatok szimultán aktivitását 53,3%-ban, egyidejű testmozgását 26%-ban és szimultán légzőmozgását 49%-ban figyelték meg (70). Kétpetűjű ikrek esetén megfigyelték, hogy méhen belül a nagyobb aktivitású magzat gyermekkorában is mozgékonyabb lett, míg a csendesen viselkedő gyermekkorában is eltért csendesebb, kisebb aktivitásával a testvérétől (47).

3. Anyagcserével kapcsolatos aktivitás. A magzat mellkas- vagy légzőmozgásai a részt vevő (rekesz- és bordaközi) izmok kifejlődése után a terhesség 11. hetétől kezdve észlelhetők. Szendi (63) a magzati légzőmozgásokat fiziológiásnak tartotta, amelyek a működésre való előkészülést szolgálják. Az első trimeszter végén és a második elején a magzatvízbe adott festék- és kontrasztanyagot a tüdőben röntgenfelvételen, illetve szövettanilag mutatta ki. A mellkasmozgások a terhesség 24. hete előtt izoláltan jelentkeznek, a 28. hét táján periódusossá válnak és a 36. hét után egyformák. Normális terhesség utolsó harmadában a vizsgálati idő 30–80%-ában figyelhetők meg, ami a magzat jóllétére utal (10). A légzőmozgások szakaszosak, felszínes mellkas-, hasfal- és rekeszmozgások, gyakoriságuk és szabályosságuk változó. A 6 másodpercnél hosszabb mellkasmozgás-kimaradást apnoének tekintjük. Az apnoe akár két óra hosszat is eltarthat (31).

A légzőmozgásokat serkenti az étkezés, illetve a vércukorszint növekedése (33). Az aktivitást viszont csökkenti a testi erőkifejtés, a dohányzás, a burokrepedés, az amniocentesis, a méhösszehúzóadások, illetve az oxigénhiány (31, 32).

A *tápcsatorna* kifejlődése után, már a terhesség első harmadában a magzat nyel. A szopás először a terhesség 9. hete táján látható, és rendszeres időtöltéssé válik a kéz ujjának szájba vétele. Szendi (63) a magzatelettannal is foglalkozó kiváló szülész a nyelést már 1940-ben kimutatta. A vékonybél spontán ritmikus mozgását már a terhesség 6–7. hetében megfigyelték, a peristalticát viszont a 4. hónapban mutatták ki (34).

A magzat gyomra a 12–14. teheségi héttől kezdve látható, kb. ugyanettől az időtől kezdve figyelhető meg a nyelés, a gyomortelődés és -kiürülés. A normális magzat a magzatvíznek több mint a felét lenyeli, amit később kivizel. A jól táplált magzatok több, a retardáltak kevesebb magzatvizet nyelnek le. A méhen belül sokszor nyelők a méhen kívüli életben is nagy étvágyúak lesznek.

A *vizeletkiválasztó rendszer* működéséről a hólyag telődéséből következtethetünk. A vizelet mennyisége a terhesség korával, illetve a magzat nagyságával növekszik. A magzat húgyhólyagja 55–155 perc alatt telik meg, és azután kiürül (15). Ezt nevezzük a hólyag ciklusának. Az óránként kiválasztott vizelet mennyisége a 22. héten átlag 2,2 ml, ami a terhesség végére 26 ml-re nő. Hólyagtelődés hiánya esetén elsősorban vesehiányra kell gyanakodnunk. Telt hólyag ürülésének hiánya pedig húgycsőelzáródásra (valvula urethrae posteriorisra) utalhat.

4. Nemi szervi vonatkozások. A magzatok nemi szervei részben az anya, részben a méhlepény, de saját hormonjainak hatására is bizonyos aktivitást mutathatnak. Lánymagzatokban az aktivitás elsősorban a megnagyobbodott emlőkben észlelhető. Világrajövetel idejére akár féldínyira is megduzzadhatnak, és az újszülöttkorban spontán vagy nyomásra zavaros, colostrumszerű váladék (népies kifejezéssel „boszorkánytej”) ürül belőlük. A petefészkekben tüszők érhetnek, sőt boncolás alkalmával előfordult már, hogy a tüszőérés végső stádiumát, sárgatestet találtak (29). A méhnyálkahártya a hormonhatásra némileg megvastagodik. A születés után a hormonhatás megszűnve, a nyálkahártya leöklődik és véres folyás, elvonásos vérzés következik be.

Ultrahangkészülékkel a terhesség 26. hetétől kezdve látható a fiúk penisének erectioja (27, 68). Szonográfias vizsgálatok során mindkét nembeli magzatok „masturbációs” mozdulatait is megfigyelték (23, 42).

5. Érzékszervek működése. A magzatnak *tapintás, hallás és ízlelés* érzékelése is van. A *tapintásra* adott válasz már 7,5 hetes terhességben látható. A reakció nyilván csak akkor lehetséges, ha erre megfelelő érzékelőszerv (receptor) van. Az inger által kiváltott ingerület az érzékszervek a központi idegrendszerbe továbbítják. Az ingerre adott reakció a központi idegrendszer bizonyos fejlettségére enged következtetni.

Echográfias vizsgálatok során megfigyelték, hogy amikor amniocentesiszt végeztek, és a tű a magzathoz ért, a magzat az ellenkező irányba mozdult el (aversio). Amikor a 24 hetes magzatot véletlenül megsúrták, kezével a tűt megtalálva elterelte, illetve ráütött (9). Terhességmegszakítás alkalmával a méhbe feljuttatott küretkanál elől a magzat nemcsak elfordul, hanem menekül. Ez valószínűleg subcorticalis eredetű reflex reakció (24). A magzat fájdalomérzéséről talán csak a 26. héttől beszélhetünk, mivel azelőtt az agykéreg nem funkcionál (18). A fájdalom sokdimenziós élmény, amely érző, emocionális és észlelő

tényezőket foglal magában (39). A fájdalom érzéséhez corticális, subcorticalis és perifériás centrumok szükségesek, amelyek a 3. trimeszter elején kezdenek kifejlődni (1, 17). A magzat stresszre adott reakcióját a kortizon és β -endorfin plazmakoncentrációjának növekedésével a 23. héttől lehet mérni (22).

Hallás. A hangingerre a magzat 24–25. héttől kezdve reagál. A vibrátoros hangingerre ultrahanggal riasztásos, pislogásos válasz figyelhető meg. Ugyanakkor a magzat összerezzen, a karjai hirtelen egymás felé mozdulnak (Moro-féle átkarolási reflex).

A 20 hetes magzatoknak csak 20%-a reagál a hangingerre testmozgással és/vagy szív működés-gyorsulással. Később, a 26. héttől a csengő hangjára a magzatok több mint 50, a vibrátorra pedig több mint 70%-a reagál. A magzat 1F státusban 120 decibel hangingerre nem reagál, 2F státusban a válasz nem következetes, 3F és 4F státusban (ébredlétben) a válasz szabályos (54).

A terhesség utolsó trimeszterében talán még tanul is a magzat. Ezzel magyarázható, hogy már újszülött korában gyakrabban reagál az anyja hangjára, amit a méhen belül sokszor hallott, mint más nőkére. Hasonlóképpen a 6–8 hetes csecsemő ismerősként reagál olyan film hangjára, amit az anyja gyakran nézett, illetve hallgatott a terhesség utolsó 3 hetében (7).

Azonos hallásingert ismételt alkalommal alkalmazva a terhesség utolsó 10 napján a magzat válasza egyre csökken. Az etológiában ezt megszokásnak (habituációnak) nevezik. Ha az inger túl gyakran alkalmazzák egymás után, a kifáradás miatt csökken a reakció. A kifáradást a habituációtól néha nehéz elkülöníteni. A normális habituáció jól működő központi idegrendszer bizonyít. Érdekes, hogy vibrátoros ingerre ez a reakció lánymagzatokban két héttel hamarabb, kb. a 28. terhességi héten fejlődik ki, szemben a fiúk 30. hetével (37). A neurofiziológiai adatokból arra lehet következtetni, hogy a lánymagzatok korábban érnek, mint a fiúk (56).

A magzat *ízlelésére*, illetve a száj kemoreceptorainak működésére is vannak adatok. Szacharinoldat magzatvízbe fecskendezése idült polyhydramnion esetén az anya háskörfogatát csökkentette, amit a magzat nagyobb mértékű ivásának tulajdonítottak (14). A magzat nyelése a magzatvízbe adott keserű oldat hatására ritkult. (40).

Az anya érzelmi beállítottsága, illetve felkészültsége, amit nyugtalanító televíziós film váltott ki, a magzatra közvetlenül és hosszú távon is hatással van (11, 65). Az amniocentesisre váró terhes magzata aktívabb, mint akkor, amikor rutin szonográfias vizsgálatra vár (53). Ez arra utal, hogy az anya emocionális állapota kapcsolatban lehet a magzat aktivitásával.

Szonográfiával a magzat agóniáját is figyelemmel lehet kísérni. A terhességmegszakítás céljából adott Enzaprost okozta erőteljes méhösszehúzódnak hatására a magzat légzőmozgása rövidesen leállt, esetleg néhány csuklás következett be. A normálisan 120-nál gyakoribb szívverés a haldokló magzatban 60–80-ra csökkent, majd még ritkább, szabálytalan lett, és végül a szív maximálisan kitágulva megszűnt verni (30). Hasonló megfigyeléseket tettek a köldökzsinór véráramlásának teljes megszűntetése után. Ilyenkor a szívverések száma közel 45 percig még 50–60/perc volt, majd beállt az asystole (51). A köldökarteria véráramlásának megszüntetése után feltehetőleg azért tartott tovább a szív működés, mert nem voltak kontrakciók, úgy mint Enzaprost hatására.

Az anya étrendje, az éhezés, radioaktív besugárzás, higany-, ólom-, gyógyszermérgezés az organogenesis idején, vagyis a terhesség elején fejlődési rendellenessé-

geket, a terhesség későbbi időszakában pedig funkcionális eltéréseket válthatnak ki, amelyek gyermek- vagy felnőttkorban mutatkoznak meg. Ezt nevezik magatartási teratogenesisnek (6, 43, 52, 59, 67). Külön kiemelésre érdemes a drogfogyasztás, az alkoholizmus és a velük nagyon gyakran társuló dohányzás, amelyek negatív életstílust képviselnek és kedvezőtlen hatással vannak a magzatra. A méhen belüli táplálék és/vagy oxigénhiány okozta retardált fejlődés talaján felnőttkorban koszorúsér-, szívbetegség, agyvérzés, hypertensio, nem inzulinfüggő diabetes eredhet (8).

A magzat etológiájának ismerete jelentős, e nélkül nem tudjuk az abnormális magatartást megítélni (45). A magzat magatartásán alapulnak a biofizikai jelek, amelyek segítségével tudjuk a magzat állapotát ellenőrizni, ami különösen veszélyeztetett terhességekben fontos. A magzat magatartásának abnormálisai a szív működés frekvenciájának rendellenességeit hekkkel megelőzhetik (5).

A magzat magatartását 3-féle módon lehet vizsgálni: 1. az aktivitás passzív megfigyelésével (4); 2. a serkentésre adott reakció figyelésével (19) és 3. a habituáció – az ismételt stimulusra adott reakció megszűnésének – észlelésével (38). A serkentésnek kétféle módja van: 1. egyetlen stimulusra adott válasz, vagy 2. ismételt serkentésre a reakció csökkenésének (a habituációnak) figyelése.

A magatartás megfigyelése a magzat közvetlen jólétének kimutatására használható, amit számos kóros tényező veszélyeztethet. Hosszú távon pedig betekintést nyújt a magzat idegfejlődésébe, fényt deríthet a gyermekkorban rokkantság születés előtti okaira. A gyermekkorban felismert idegfejlődési problémák több mint 60%-a születés előtti tényezőkre vezethető vissza (44). Sontag (58) már 1962-ben megfigyelte, hogy a hiperaktív magzatokból hiperaktív gyermekek lesznek, akik ingerlékenyek, nyugtalanok, könnyen sírnak, gyakori a bélmozgásuk. Hasonló megfigyeléseket tettek ikrekben mások is (20, 47). Ebből nyilván az a következtetés vonható le, hogy a magzati életben szerzett, vagy genetikailag örökölt tulajdonságok a születés után perzisztálhatnak és csíráját képezhetik a megszületés utáni abnormális magatartásnak. A fentiek arra utalnak, hogy a hiperaktív magzatokból néhány évvel később neurotikus gyermekek lehetnek, és még később félt, hogy a neurotikus gyermekekből pszichopata felnőttek lesznek.

Létünk méhben töltött 1%-ában ($3/4$ évében) számos utalást találunk, amelyek meghatározzák a méhen kívül töltendő 99%-ot (mintegy $3/4$ évszázadot). Úgy látszik, hogy magatartásunkat a gének és a külvilág mellett a fentebb tárgyalt méhen belül érvényesülő tényezők is döntő módon befolyásolják.

IRODALOM: 1. Anand, K. J. S., Hickey, P. R.: Pain and its effects in the human neonates and fetus. *N. Engl. J. Med.*, 1987, 317, 1321–1329. – 2. Arabin, B., Gembruch, U., van Eyck, J.: Intrauterine behavior. In: Keith, L. G., Papiernik, E., Keith, D. M., Luke, B. (eds.): Multiple Pregnancy – Epidemiology, Gestation and Perinatal Outcome. Parthenon Publishing Press, Carnforth, UK, 1995, 331–349. – 3. Arabin, B., Riedewald, S., Zacharias, C. és mtsa: Quantitative analysis of fetal behavioural patterns with real-time sonography and the actocardiograph. *Gynecol. Obstet. Invest.*, 1988, 26, 211–218. – 4. Arabin, B., Snyjders, R., Mohnhaupt, A. és mtsai: Evaluation of the fetal assessment score in pregnancies at risk for intrauterine hypoxia. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1993, 169, 549–554. – 5. Arduini, D.,

- Rizzo, G., Caforio, L. és mtsai: Behavioural state transitions in health and growth retarded fetuses. *Early Hum. Dev.*, 1989, 19, 155-165. - 6. Aurox, M.: Behavioral teratogenesis: An extension to the teratogenesis of functions. *Biol. Neonate*, 1997, 71, 137-147. - 7. Bacelo Correia, I. G.: Fetal learning and memory related to television (Abstract) *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1997, 76 Suppl. 89. - 8. Barker, D. J. P.: Fetal origin of adult disease (Abstract) *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1996, 75 Suppl. 12. - 9. Birnholz, J., Stephens, J. C., Faris, M.: Fetal movement patterns: A possible means of defining neurologic development milestones in utero. *Am. J. Roentgenol.*, 1978, 130, 537-540. - 10. Chamberlain, D. B.: Observations of behavior before birth: current findings. In: Klimek, R., Fedor-Freybergh, P., Janus, L., Walas-Skolicka, E. (eds.): *A Time to be Born*. Dream Publishing Company, Inc. Cracow, 1996, 61-73. - 11. Correia, I. B.: The impact of television stimuli on the prenatal infant. Ph. D. Dissertation. University of New South Wales, Sydney, Australia 1994. - 12. Csapó Zs., Paulin F., Berbik I. és mtsai: A magzatmozgások hatása a magzati szívfrekvenciára. *Magy. Nőorv. L.*, 1979, 42, 175-179. - 13. Csapó Zs., Szócska A.: Az NST kiegészítése az anyai emlőbimbó autostimulálásával. *Magy. Nőorv. L.*, 1985, 48, 107-109. - 14. De Snoo, K.: Das trinkende Kind in Uterus. *Monatsh. Geburtsh. Gynäkol.*, 1937, 105, 88-97. - 15. Devesa, R., Torrents, M.: Fetal micturition. *N. Engl. J. Med.*, 1998, 338, 170. - 16. Fadhi, W. F.: The fetal activity in breech presentation at term (Abstract) *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1997, 76 Suppl. 81. - 17. Fitzgerald, M.: Development of pain pathology and mechanisms. In: Anand, K. J. S., McGrath, P. J. (eds.): *Pain research and clinical management*. Vol. 5. Pain in neonates. Elsevier, Amsterdam, 1993, 19-38. - 18. Fitzgerald, M.: Foetal pain: an update of current scientific knowledge. Department of Health, London 1995. - 19. Gagnon, R.: Stimulation of human fetuses with sound and vibration. *Semin. Perinatol.*, 1989, 13, 393-402. - 20. Gallagher, M. W., Costigan, K., Johnson, T. R. B.: Fetal heart rate accelerations, fetal movement, and fetal behavior patterns in twin gestations. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1992, 167, 1140-1144. - 21. Gandhi, J., Gallimore, S., Maidman, J.: Twin non-stress testing: A study of intertwin physiologic behavior pattern. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1997, 176, S132. - 22. Giannakopoulos, X., Sepulveda, W., Kourtis, P. és mtsai: Fetal plasma cortisol and β -endorphin response to intrauterine needling. *Lancet*, 1994, 344, 77-81. - 23. Giorgi, G., Siccardi, M.: Ultrasonographic observation of a female fetus' sexual behavior in utero. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1996, 175, 753. - 24. Glover, V., Fisk, N.: We don't know; better to err on the safe sides from mid-gestation. *Br. Med. J.*, 1996, 313, 786. - 25. Gnirs, J., Schelling, M., Kolben, M. és mtsai: Referenzkurven für das fetale Bewegungsprofil. *Geburtsh. Frauenheilk.*, 1998, 58, 355-362. - 26. Hasenburger, A., Soldan, Ch., Behrens, C. és mtsai: Fetale Bewegungen in der Vierkanalokographie. *z. Geburtsh. Neonatol.*, 1998, 202, 93-96. - 27. Hitchcock, D. A., Sutphen, J. H., Scholly, T. A.: Demonstration of fetal penile erection in utero. *Perinatology/Neonatology*, 1980, 4, 59-60. - 28. Issel, E. F.: Fetal response to external mechanical stimuli. *J. Perinat. Med.*, 1983, 11, 232-242. - 29. Jakobovits, A.: Endokrinologie des Ovars. *Physiologie, Pathologie und Klinik*. Johann Ambrosius Barth, München 1965. - 30. Jakobovits A.: A méhösszehűződások hatása a magzat mellkasmozgásaira. *Kísérl. Orvostud.*, 1982, 34, 389-392. - 31. Jakobovits A.: Dinamikus ultrahang a szülészben (Antenatalis szonográfia) *Magy. Radiol.*, 1982, 56, 332-340. - 32. Jakobovits A.: A magzat biofizikai módszerekkel kimutatható életjelenségei. *A Biológia Aktuális Kérdései*, 1983, 22, 9-47. - 33. Jakobovits A., Keller E.: A terhes vércukorszintjének hatása a magzat mellkasmozgásaira. *Kísérl. Orvostud.*, 1981, 33, 480-482. - 34. Koldovsky, O.: Intestinal motility. In: Polin, B. A., Fox, W. W. (eds.): *Fetal and Neonatal Physiology*. W. B. Saunders, Philadelphia 1992, 1059-1060. - 35. Lampé L.: Szülészeti-nőgyógyászati, Medicina Könyvkiadó, Budapest 1981, 182. - 36. Leader, L. R.: Studies in fetal behavior. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1995, 102, 595-597. - 37. Leader, L. R., Baillie, P., Martin, B. és mtsai: The assessment and significance of habituation to a repeated stimulus by the human fetus. *Early Hum. Dev.*, 1982, 7, 211-219. - 38. Leader, L. R., Bennett, M. J.: Fetal habituation and its clinical application. In: Levene, M. I., Lilford, R. J. (eds.): *Fetal and Neonatal neurology and Neurosurgery*. Churchill Livingstone, Edinburgh 1995, 45-60. - 39. Lecaunet, J.-P., Schaal, B.: Fetal sensory competencies. *Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 1996, 68, 1-23. - 40. Liley, A. W.: The fetus as a personality. *Aust. N. Z. J. Psychiatry*, 1972, 6, 99-105. - 41. Marden, D., McDuffe, R. S. Jr., Allen, R. és mtsai: A randomized controlled trial of a new fetal acoustic stimulation test for fetal well-being. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1997, 176, 1386-1389. - 42. Meizner, I.: Sonographic observation of in utero fetal „masturbation”. *J. Ultrasound Med.*, 1987, 6, 111. - 43. Mittendorf, R.: Teratogen update: Carcinogenesis and teratogenesis associated with exposure to diethylstilbestrol (DES) in utero. *Teratology*, 1995, 51, 435-445. - 44. Nelson, K. B., Ellenberg, J. H.: Antecedents of cerebral palsy. II. Multivariate analysis of risk. *N. Engl. J. Med.*, 1985, 315, 81-86. - 45. Nijhuis, J. G.: *Fetal Behavior. Developmental and Perinatal Aspects*. Oxford Medical Publications, Oxford University Press, Oxford 1992. - 46. Nyirati, L., Foroughi, E., Hodoniczki, L. és mtsai: Effect of fetal sleep-awake periods on blood flow velocity in umbilical artery (Abstract). *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1997, 76 Suppl. 52. - 47. Piontelli, A.: A study on twins before and after birth. *Int. Rev. Psychoanal.*, 1989, 16, 413-426. - 48. Prechtl, H. F. R.: The behavioural states of the newborn infant (a review). *Brain Res.*, 1974, 76, 185-212. - 49. Prechtl, H. F. R.: Fetal behavior. In: Hill, A., Volpe, J. J. (eds.): *Fetal Neurology*. Raven Press, New York 1989, 1-16. - 50. Prechtl, H. F. R., Einspieler, C.: Is neurological assessment of fetus possible? *Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 1997, 75, 81-84. - 51. Quintero, R. A., Acuna, E. M., Mendoza, G. és mtsai: Behavior of the human fetal heart rate after complete surgical interruption of the umbilical blood flow (Abstract) *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1998, 178, S42. - 52. Reinisch, J. M., Sanders, S. S., Mortensen, E. L. és mtsai: In utero exposure to phenobarbital and intelligence deficits in adult men. *JAMA*, 1995, 274, 1518-1525. - 53. Rossi, N., Avveduti, P., Rizzo, N. és mtsai: Maternal stress and fetal motor behavior: A preliminary report. *Pre-Perinat. Psychol. J.*, 1989, 3, 311-318. - 54. Schmidt, W., Boos, R., Gnirs, J. és mtsai: Fetal behavioural states and controlled sound stimulation. *Early Hum. Dev.*, 1985, 12, 245-254. - 55. Seidman, D. S., Schiff, E., Laor, A. és mtsai: Long-term intellectual performance of subjects after breech delivery (Abstract) *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1998, 178, S10. - 56. Singer, J. E., Westphal, M., Niswander, K. R.: Sex differences in the incidence of neonatal abnormalities and abnormal performance in early childhood. *Child. Dev.*, 1968, 39, 103-112. - 57. Slater, P. J. B.: *An Introduction to Ethology*. Syndicate of the press of the University of Cambridge, England 1985. - 58. Sontag, L. W.: Fetal behavior as a predictor of behavior in childhood. Annual Meeting, American Psychiatric Association, Toronto, Ontario, May 1962. - 59. Sussner, E., Hoek, H. W., Brown, A.: Neurodevelopmental disorders after prenatal famine. The story of the Dutch famine story. *Am. J. Epidemiol.*, 1998, 147, 213-216. - 60. Szántó F., Kovács L.: A folyamatos emlőstimulálás helye az antenatalis magzati diagnosztikában. *Orv. Hetil.*, 1991, 132, 15-17. - 61. Szántó F., Kovács L.: Az egyoldali intermittáló emlőstimulálás jelentősége az antenatalis magzati diagnosztikában. *Orv. Hetil.*, 1991, 132, 417-419. - 62. Szendi B.: A magzatvíz kicserélődésének és méhbeli szerepének kísérletes vizsgálata emberben. *Magy. Nőorv. L.*, 1940, 3, 1-12. - 63. Szendi, B.: Weitere Aufklärung der Morphologie und Biologie des schwangeren Uterus und des Fetallebens mittels Röntgenuntersuchungen (Embryographie). *Arch. Gynäkol.*, 1940, 170, 429-456. - 64. Tajani, E., Ianniruberto, A.: The uncovering of fetal competence. In: Papini, M., Pasquinelli, A., Gidoni, A. (eds.): *Development, handicap, rehabilitation: Practice and theory*. Elsevier, Amsterdam 1990. - 65. Van den Bergh, B. R. H.: Maternal emotions during pregnancy and fetal and neonatal behavior. In: Nijhuis, J. G. (ed.): *Fetal Behavior: Developmental and Perinatal Aspects*. Oxford University Press, Oxford 1992. - 66. Vindla, S., James, D.: The behavioural states of fetal wellbeing. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1995, 102, 597-600. - 67. Vingerhoets, A. J. J. M., Assies, J., Goodkin, K. és mtsai: Prenatal diethylstilbestrol exposure and self-reported immunerelated disease. *Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 1998, 77, 205-209. - 68. Welder, B.-M.: Accuracy of fetal sex determination by ultrasound. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1981, 60, 333-334. - 69. Woerden, van E. E., Geijn, van H. P., Swartjes, J. M. és mtsai: Fetal heart rhythms during behavioural state I. *Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 1988, 28, 29-38. - 70. Zimmer, E. Z., Goldstein, I., Alglay, S.: Simultaneous recording of breathing movements and body movements in twin pregnancy. *J. Perinat. Med.*, 1988, 16, 109-112.

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

DORMICUM®

midazolam

tabletta



gyors hatáskezdet

KÖNNYŰ ELALVÁS

rövid hatástartam

UTÓHATÁS NÉLKÜLI ÉBREDÉS

kedvező hipnotikus potenciál

A TERMÉSZETESHEZ HASONLÓ ALVÁS



EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT.

Termék Osztály
1101. Budapest,
Salgótarjáni út 20.
Tel.: 260-2282
Telefax: 265-2192

F. Hoffmann -
La Roche Ltd Basel
licence alapján
előállítja és
forgalomba hozza:
EGIS
GYÓGYSZERGYÁR RT
BUDAPEST

CGYI eng. szám:
1681/40/90.

Hatóanyag: 7,5 ill. 15 mg midazolamum filmtablettánként. • **Javallatok:** Alvászavarok és bármilyen típusú insomniá kezelésére, különösen elalvási zavarok és korai felébredés esetén. Sebészeti és diagnosztikai eljárások előtt szedatívumként. • **Ellenjavallatok:** Hatóanyaggal szembeni túlérzékenység. Pszichózis és depresszió okozta álmatlanság elsődleges kezelése. • **Relatív ellenjavallat:** Más szedatívumokhoz hasonlóan organikus agyi károsodások, súlyos légzési elégtelenség, rossz általános egészségi állapot, myasthenia gravis. • **Adagolás:** Felnőtteknek szokásos napi adag 7,5-15 mg közvetlenül lefekvés előtt. Premedikációként a műtét előtt 30-60 perccel 15 mg Dormicum tablettát kell beadni szájon át, hacsak az i. m. adagolás nem tűnik célszerűbbnek (lásd Dormicum inj.). • **Mellékhatások:** A szer ritkán észlelt mellékhatásai szedatív hatásának tulajdoníthatók, melyek dózis függők és az adag mérséklésekor megszűnnek. Hosszan tartó szedés során - az erre hajlamos betegeknel - megszokás alakulhat ki. Célszerű, ha az első Dormicum adagot a beteg ismerős környezetben veszi be (amnéziás epizód). • **Gyógyszerköcsönhatások:** Együttadása kerülendő: központi idegrendszerre ható szerekkel (hatásfokozódás). • **Figyelmeztetés:** Terhesség korai szakaszában és a szoptatás idején adása nem javasolt. Alkalmazásának időtartama alatt járművet vezetni, vagy baleseti veszéllyel járó munkát végezni tilos! Alkalmazásának időtartama alatt szeszitalt fogyasztani tilos! A gyógyszert gyermek elől gondosan el kell zárni! • **Megjegyzés:** „Járóbeteg ellátás keretében vényen rendelhető.” • **Csomagolás:** 10 db 7,5 mg vagy 10 db 15 mg filmtabletta. • Részletes információ az alkalmazási előiratban.

Pyeloureteralis obstructiót okozó fibroepithelialis polyp gyermekkorban

Fathi Khaled dr., Pintér András dr. és Tornóczky Tamás dr.¹

Pécsi Orvostudományi Egyetem, Gyermekgyógyászati Klinika (igazgató: Soltész Gyula dr.)
Patológiai Intézet (igazgató: Pajor László dr.)¹

A húgyúti rendszerben intraluminalisan elhelyezkedő benignus fibroepithelialis polyp a gyermekkorban ritka elváltozás. Lokalizáció szempontjából az ureter felső szakaszában, valamint a pyeloureteralis átmenetben fordul elő leggyakrabban. A szerzők 3 olyan esetről számolnak be, melyekben a pyeloureteralis átmenetben elhelyezkedő fibroepithelialis polyp sebészi beavatkozást szükségessé tevő vizeletfolyási akadályt okozott. Anderson-Hynes-pyelonplaszticát követően mindhárom betegen a hydronephrosis eltűnt, a panaszok megszűntek.

Kulcsszavak: fibroepithelialis polyp, pyeloureteralis obstructio

Fibroepithelial polyp causing ureteropelvic obstruction in childhood. The fibroepithelial polyp is a benign tumour that occurs as a rare intraluminal mass within the urinary tract. Most commonly it is located within the ureter or ureteropelvic junction. The authors present 3 cases of fibroepithelial polyp causing obstruction of the ureteropelvic junction. Dismembering pyelonplasty resulted in disappearance of the hydronephrosis, and the postoperative course was uneventful.

Key words: fibroepithelial polyp, ureteropelvic junction obstruction

A fibroepithelialis polyp mesodermális eredetű benignus elváltozás, mely kiindulhat a vesemedence, az ureter, a hólyag vagy az urethra falából (5, 14). Ha az elváltozás a vesemedence-ureter átmenet közelében helyezkedik el, pyeloureteralis vizeletfolyási zavart okozhat. A körkép jellegzetessége az egyéb és jól ismert obstructiót kiváltó okokkal – stenosis, aberráns ér, kő – szemben az, hogy a kocsonyás mobilis polypus elhelyezkedésétől függően intermittáló vizeletfolyási zavart, hydronephrosist okozhat.

Gómez és mtsai benignus ureteralis polypokról szóló összefoglaló tanulmánya 120 esetről számol be (11). A gyermekkori közölt esetek száma 37 (9, 10, 12, 16), hazai közléssel nem találkoztunk. Intézetünkben 1990–1997 között összesen 136 műtétet végeztünk pyeloureteralis obstructio miatt, ezek közül 3 esetben találtunk polypot, mely a vesemedencében, illetve a felső ureterszakaszban helyezkedett el. Dolgozatunkban e három gyermek kórlefolását ismertetjük.

Esetismertetés

1. Tizenegy éves jól fejlett lánynak komoly betegsége korábban nem volt. Egy éve volt ismert visszatérő gyakori görcsös hasi fájdalma. A beküldő kórházban az ultrahang- és intravénás pyelographia (IVP) vizsgálat során derült fény a bal oldali hydronephrosisa (1a ábra), melynek hátterében pyeloureteralis stenosiszt vélelmeztek. Felvétele osztályunkra műtéti kezelés céljából történt.

Az organikus eredetű vizeletfolyási akadály igazolására furosemides kamerarenographiát (DPTA) végeztünk, mely kifejezett obstructiót igazolt. Laboratóriumi eredményekben kóros elváltozást nem észleltünk, a vizelet bakteriológiai vizsgálata steril volt. Műtét során a vesemedencében, egészen közel a pyeloureteralis átmenethez, kocsonyás polypust találtunk,

mely a pyeloureteralis átmenetbe bejutva okozhatta a gyermek kifejezett panaszait és az obstructiót. Anderson-Hynes-pyelonplaszticát végezve a polypot eltávolítottuk. Szövetani vizsgálat kötőszövetes jellegű polypot igazolt (3a ábra). A közel két éves nyomon követés során a gyermek tartósan tünet- és panaszmentes, a kontrollvizsgálatok az üregrendszeri tágulat megszűnését mutatták.

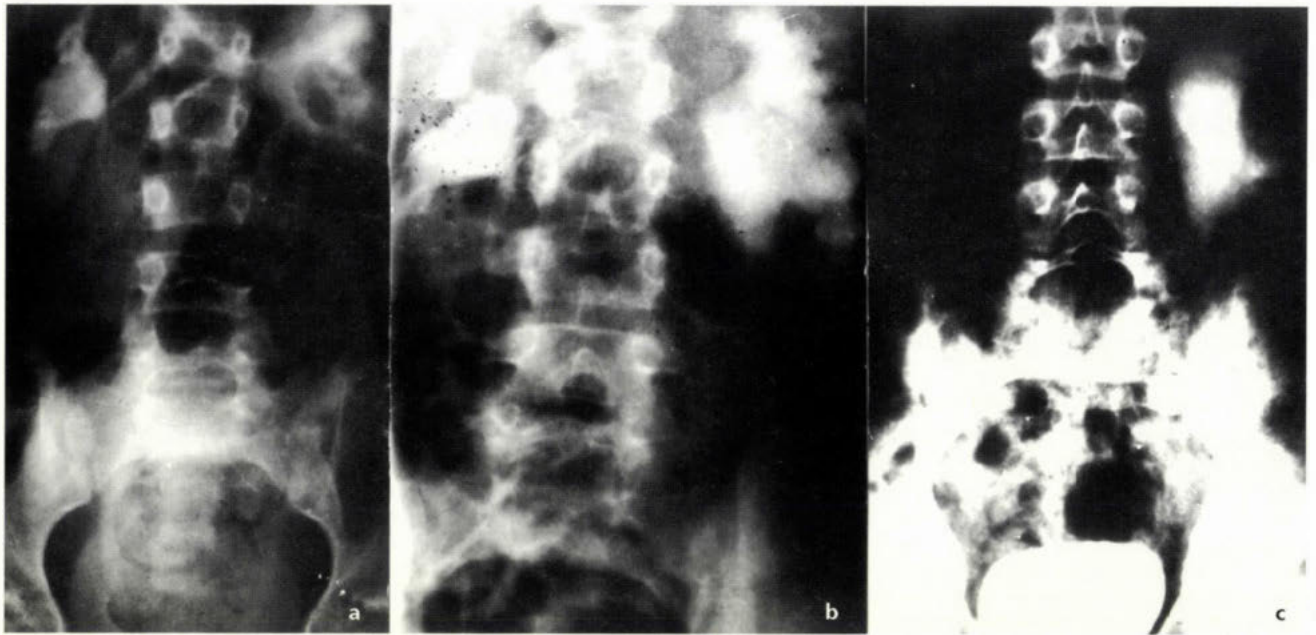
2. Hétéves fiúnak 4 éven át tartó recidiváló, köldök körüli és bal oldali görcsös hasi fájdalmai voltak. A beküldő kórházban talált bal oldali hydronephrosis miatt a gyermeket klinikánkra helyezték. Ultrahangvizsgálat és IVP során bal oldali hydronephrosist észleltünk. Mind az ultrahangvizsgálat, mind az iv. urographiás vizsgálat a pyeloureteralis átmenetben lágyrésztartós terimét valószínűsített (1b ábra). A vese parenchymájának működése kielégítő, vizelete steril volt.

Műtét során a pyeloureteralis átmenetben a vesemedence caudalis és az ureter proximális szakaszának hátsó részén több borsónyi, kisbabnyi puha tapintatú polyp(szerű) terime helyezkedett el (2a ábra insert), mely felelős lehetett a vizeletfolyási akadályért. A polypot a pyelon alsó és az ureter felső részével együtt resecáltuk (Anderson-Hynes-pyelonplasztica (2a ábra). A resectum szövettani vizsgálata típusos uroepithel borított kötőszöveti állományból álló polypust igazolt (3b ábra).

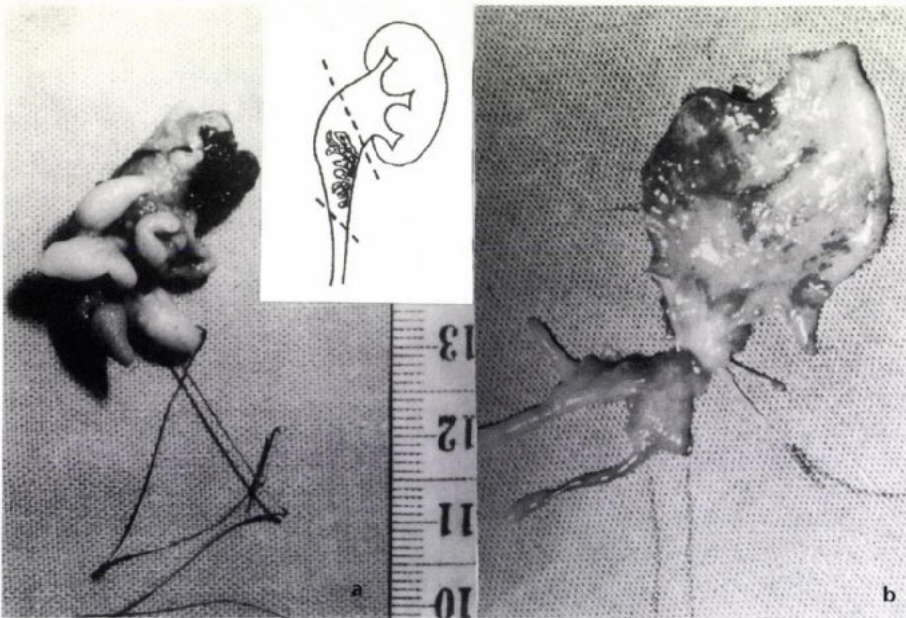
A műtét óta a gyermek panaszmentes. A 7 éves nyomonkövetés során recidívát nem észleltünk, az üregrendszeri tágulat megszűnt.

3. Kilencéves fiú többszöri görcsös hasi fájdalom, pyuria miatt került a beküldő kórházba, ahol az ultrahangvizsgálat és intravénás pyelographia, illetve DPTA-vizsgálat alapján bal oldali pyeloureteralis szűkületet diagnosztizáltak (1c ábra). A képet a műtét után újra megtekintve a pyeloureteralis-táji árnyékiesés alapján felmerülhetett volna a polypus lehetősége. Ezt követően került osztályunkra műtéti kezelés céljából. Vese-funkcióra utaló vérparaméterei rendben, vizelete steril volt.

Műtét során a pyeloureteralis átmenetben, illetve az ureter felső 2 cm-es részében 3 mm átmérőjű, 2,5 cm hosszú polyp-szerű elváltozást észleltünk, melyeket a pyeloureteralis átmenettel együtt eltávolítottuk (Anderson-Hynes-pyelonplasztica) (2b ábra). A szövettani vizsgálat kapcsán a fibroepithelialis polypok hámborítéka nagyrészt desquamalódott, de az uro-



1. ábra: Intravénás pyelographia. a) Bal oldalon nagy vese ábrázolódott, kifejezett pyelontágulat (1. beteg); b) Hydronephrosis, baloldalon a pyeloureteralis határon az ureter proximalis részén árnyékkiesés sejtethő (2. beteg); c) Pyelectasia, baloldalon a pyeloureteralis árnyékkiesés alapján polyp sejtethő (3. beteg)



2. ábra: A pyeloureteralis átmenettel együtt eltávolított polypok.

a) Több nyeles, puha szerkezetű polyp látható (2. beteg);

b) A pyeloureteralis határon elhelyezkedő polypok (3. beteg)

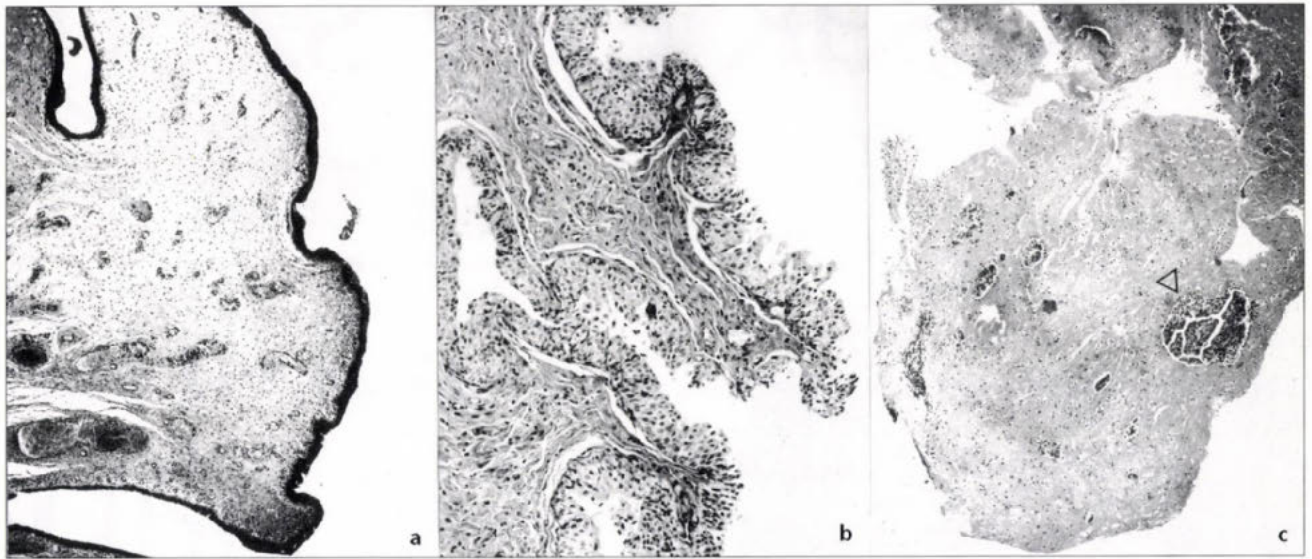
thelialis inclusiók, illetve a kötőszöveti nyél jól megfigyelhetők voltak (3c ábra). A hydronephrosis megszűnt, a négyéves nyomon követés során a beteg panaszmentessé vált.

Megbeszélés

A felső húgyúti tractusban előforduló intraluminalis polypokra klinikailag leggyakrabban abdominális és vesetájaknak megfelelően jelentkező, gyakran intermitáló fájdalom, esetenként haematuria hívhatja fel a figyelmet (11, 13, 14).

A fibroepithelialis polypok hasonlóan az intraluminalis fibromákhoz, leiomyomákhoz, neurofibromákhoz és haemangiomákhoz mesodermális eredetűek, azonban a fibroepithelialis polypok lényegesen ritkább elváltozások (3, 6, 11, 14).

A benignus ureteralis polyp etiológiája, kialakulási mechanizmusa ismeretlen. Egyes szerzők szerint congenitalis eredetű (8, 13, 17), míg mások szerzett elváltozásnak tartják, melynek kialakulásában predisponáló faktorok játszhatnak szerepet. Ilyenek lehetnek az infekció, gyulladás, obstrukció, trauma és allergiás mechanizmusok (2, 4, 5, 8, 11, 15). Amennyiben a polyp vele-



3. ábra: A polypusok histológiai vizsgálata. a) Széles alapon ülő, vastag nyelű megtartott urothelium borítékú fibroepithelialis polyp. A viszonylag nagy számú, tágult, sinusoid érkeplet jellegzetes alkotóelem (1. beteg); b) Érátmetszetekben gazdag kötőszöveti nyállal rendelkező, típusos urotheliummal borított, lument szűkítő multiplex fibroepithelialis polypok a pyeloureteralis átmenetből (2. beteg); c) Hydronephrosist okozó, a pyeloureteralis határon elhelyezkedő polyp, melynek felszíni háma desquamálódott. A nyállal jelzett területen egy ép urothelialis háminclusio mutatkozik (3. beteg)

született, akkor az elváltozás valószínűleg növekvő tendenciát mutat, mert a kórkép döntően csak 10 éves életkor körül manifesztálódik.

A supravescalis húgyutakban lévő polypok leggyakrabban a felső ureterszakaszon, illetve a pyeloureteralis átmenetben helyezkednek el (14). A mobilis kocsányú polyp mindaddig tünetmentes, amíg a vesemedencében van, de amint elmozdul és bejut a pyeloureteralis átmenetbe, nagyfokú vagy teljes vizeletfolyási akadályt okoz, és így hirtelen alakulnak ki a beteg panaszai. Amennyiben a polyp újból elmozdul és visszajut a vesemedencébe, a beteg panaszai és az üregrendszer tágulata megszűnik. Differenciáldiagnosztikai problémát leggyakrabban az ureteropelvicus junctióban lévő egyéb és gyakori organikus obstrukciók jelentenek. Radiológiai vizsgálat (IVP), esetleg UH elősegíti az elkülönítést. polyp esetében a pyelon kúpszerű tölcsérrel megy át az ureterbe, esetleg telődési hiány is mutatkozik, míg más eredetű szűkületben a határ élesebben rajzolódik ki és nem ábrázolódik a telődési hiány (1, 17). Három betegünk közül kettőben (2. és 3. beteg) merült fel az iv. urographiás kép értékelésekor a polypus lehetősége, de ezek közül csak egyben (2. beteg) a műtét előtt. Szövettanilag a pyeloureteralis polyp fibrosus kötőszövet, melynek felszínét egy vagy több rétegben normál urothelium borítja (1, 2, 11, 14, 17).

Irodalmi adatok szerint az elváltozás gyakoribb fiúkban és általában bal oldalon jelentkezik (1, 7, 13, 17). Közleményünkben előforduló mindhárom eset is bal oldali lokalizációjú volt. Tüneteket okozó polyp eltávolítása történhet endoszkópos vagy műtéti úton.

Irodalmi adatok szerint az ureterpolyp kedvező prognózisú kórkép. El nem távolított polyp malignizálódásáról nem találtunk irodalmi közlést. Eseteinkben a 2-7 éves nyomon követés során sem recidívát, sem ismétlődő panaszokat nem észleltünk.

IRODALOM: 1. Bartone, F. F., Johansson, S. L., Markin, R. J. és mtsai: Bilateral fibroepithelial polyps of ureter in a child. *Urol.*, 1990, 35, 519-522. - 2. Berger, R. M., Lebowitz, J. M., Carrol, P. A.: Ureteral polyps presenting as ureteropelvic junction obstruction in children. *J. Urol.*, 1982, 128, 805-807. - 3. Bhanson, R. R., Blum, M. D., Carter, M. F.: Fibroepithelial polyps of the ureter. *J. Urol.*, 1984, 132, 343-344. - 4. Blank, C., Lissmer, L., Kaneti, J. és mtsai: Fibroepithelial polyp of the renal pelvis. *J. Urol.*, 1987, 137, 962-963. - 5. De Jonge, J. P. A., Kortzfleisch, D., Blessing, M. H. és mtsai: Fibroepithelioma of the renal pelvis. *Urol. Int.*, 1988, 43, 56-59. - 6. Edelman, R., Sook Kim, E., Bard, R. H.: Benign fibroepithelial polyp of the renal pelvis. *Brit. J. Urol.*, 1982, 54, 321. - 7. Eilenberg, J., Seery, W., Cole, A.: Multiple fibroepithelial polyps in the pediatric age group. Case report. *J. Urol.*, 1977, 117, 793. - 8. Franco, I., Choudhury, M., Eshghi, M. és mtsai: Fibroepithelial polyp associated with congenital ureteral diverticulum: Report of 2 cases. *J. Urol.*, 1988, 140, 598-600. - 9. Galifer, R. B., Aubert, D., Couture, A. és mtsai: Polypes fibro-épi-théliaux de la jonction pyélo-urétérale chez l'enfant. *Chir Pédiatr.*, 1988, 29, 381-324. - 10. Greig, J. D., Azmy, A. F.: An unusual case of pelviureteric junction obstruction. *J. Pediatr. Surg.*, 1992, 27, 525-526. - 11. Gomez, F. A., Aransay, A., Matute, J. A. és mtsai: Pyelic benign fibroepithelial polyp in childhood: A case report. *J. Pediatr. Surg.*, 1993, 28, 948-949. - 12. Karaca, J., Sencan, A., Mir, F. és mtsai: Ureteral fibroepithelial polyps in children. *Pediatr. Surg. Int.*, 1997, 12, 603-604. - 13. Macksood, M. J., Roth, D. R., Chang, C. H. és mtsai: Benign fibroepithelial polyps as a cause of intermittent ureteropelvic obstruction in a child: A case report and review of the literature. *J. Urol.*, 1985, 134, 951-952. - 14. Musselman, P., Kay, R.: The spectrum of urinary tract fibroepithelial polyps in children. *J. Urol.*, 1986, 136, 476-477. - 15. Ritchey, M. L., McDonald, E. C., Novicki, D. E.: Myxoid fibroepithelial polyp in caliceal diverticulum. *J. Urol.*, 1985, 133, 79-80. - 16. Thorup, J., Pedersen, P. V., Clausen, N.: Benign ureteral polyp as a cause of intermittent hydronephrosis in a child. *J. Urol.*, 1981, 121, 796-797. - 17. Williams, P. R., Feggetter, J., Miller, R. A. és mtsai: The diagnosis and management of benign fibrous ureteric polyps. *Brit. J. Urol.*, 1980, 52, 253-256.

(Fathi Khaled dr., Pécs, József A. u. 7. 7623)

Csak egy szem és indulhat a nap!



13 vitamint, ezen belül β -karotint, valamint 9 féle ásványi anyagot, többek között vasat, folsavat, kalciumot és magnéziumot is tartalmazó készítmény, mely biztosítja a terhességgel és szoptatással járó többletigények kielégítését. Csökkenti a terhességgel kapcsolatos kockázatokat. Ajánlott már a családtervezés időszakában is. Kiemelt jelentőségű a terhesség első harmadában. Előnyös a terhesség egész időtartama és a szoptatás alatt. Vény nélkül kapható a gyógyszerárakban.

A kockázat és mellékhatások tekintetében olvassa el a betegájékoztatót, vagy kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét!
Az A- és D-vitamin túladagolás lehetőségének elkerülésére egyeztessen szülészorvosával, védőnőjével.

A gyógyszerrel kapcsolatos kérdésével forduljon a Human Rt. Gyógyszerismertető és Marketing Osztályához:
2100 Gödöllő,
Táncsics Mihály u. 82.
Telefon: (28) 432-044



**Humanpharma
Gyógyszergyártó Kft.**
2100 Gödöllő, Táncsics M. u. 82.



A Magyar Onkológusok Társasága Mammológiai Szekciójának Javaslatai a korai emlőrák adjuváns szisztémás kezelésének tárgyában

1. Magyarországon a nők daganatos halálozásában – a fejlett ipari országokhoz hasonlóan – az emlőrák foglalja el az első helyet. Az emlőrákos nők több mint kétharmada lokális-regionális folyamattal (I–II. stádium) jelentkezik. Ennek ellenére az érintettek jelentős része helyi kezelésre (műtét, radioterápia) nem gyógyul meg, mert már az első beavatkozás idején micrometastasisai vannak. Ezek felszámolása, ill. a túlélési eredmények javítása csak adjuváns szisztémás kezeléssel érhető el.

2. Ma már egyértelműen bizonyított, hogy az adjuváns szisztémás kezelés lényegesen csökkenti az évenkénti relapsusok arányát és az évenkénti halálozást, valamint javítja az öt- és tízéves túlélést.

3. Javallatai:

- a) hónalji nyirokcsomó-érintettség;
- b) a hagyományos prognosztikus tényezők segítségével közepes, vagy nagy kockázatú csoportba sorolható betegekben negatív nyirokcsomók esetén is.

4. Megfelelő indikációval az ötven évnél fiatalabb betegeknek kemoterápia ajánlott, féléves klasszikus CMF kezelés formájában. A praemenopausás, hormonreceptor pozitív betegek adjuváns gonadotrop hormon releasing hormonanalóg (Gn-RH A) kezelésének biztató korai eredményei alapján ez a megközelítés a jövőben megfelelő alternatívát jelenthet.

Magas kockázatú betegeknél anthracyclin (doxorubicin, epirubicin) tartalmú kemoterápiás kombináció a helyes választás.

5. Az ötven évnél idősebb, hormonreceptor pozitív, kis kockázatú csoportban hormonkezelés a megfelelő, legkevesebb két évig alkalmazott Zitazonium formájában, a nagy kockázatúaknál kemoterápia és Zitazonium adása javasolt. A több mint ötven éves, hormonreceptor negatív betegek a kemoterápia jelöltjei.

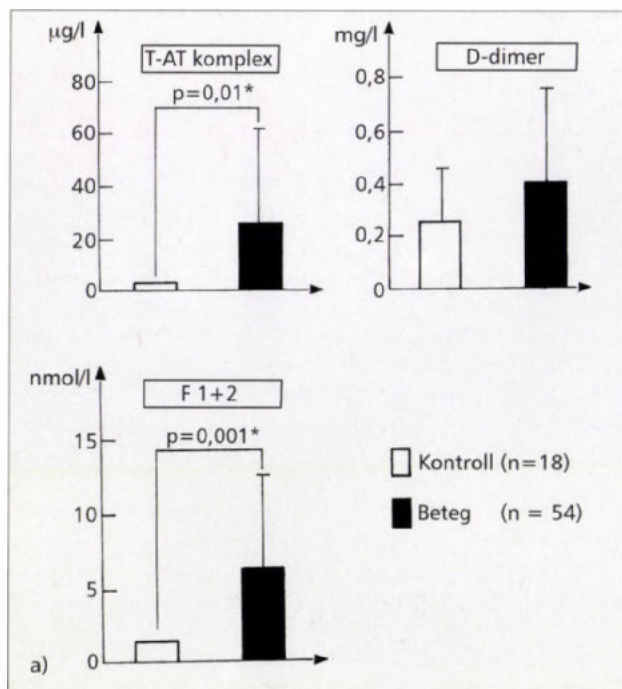
Helyreigazítás

Az Orvosi Hetilap 1998, 139, 2503–2507. oldalain megjelent Misz Mária dr., Oláh László dr., Kappelmayer János dr., Blaskó György dr., Udvardy Miklós dr., Fekete István dr., Csépany Tünde dr., Ajzner Éva dr., Csiba László dr. „Haemostasis eltérések ischaemiás stroke-ban” című közlemény összefoglalásába és ábrába értelemzavaró hiba csúszott. Olvasóink és az érintettek elnézését kérjük.

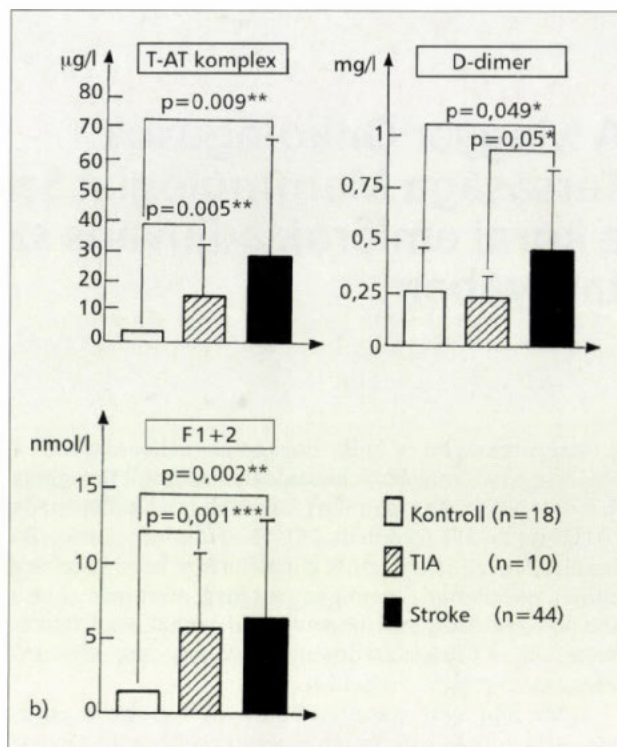
Helyesen:

A szerzők azt vizsgálták, hogy kimutatható-e az agyi keringészavar kialakulásával összefüggő haemostasis eltérés olyan 50 év alatti, stroke-os egyéneknél, akikben stroke-ot magyarázó eltérésre sem a Doppler, sem az angiographiás vizsgálat nem utalt. Meghatározták az alvadási rendszer *in vivo* aktivációját jelző markereket, a trombin-antitrombin III. komplexet (TAT), a protrombin 1+2 fragmentet (F 1+2), a szekunder fibrinolysis mértékét (D-dimer), a fibrinolysis résztvevőinek plazmaszintjét, különös tekintettel az inhibitorokra: a plazminogén aktivátor inhibitor (PAI-1), α_2 antiplazmin (α_2 AP), α_2 makroglobulin (α_2 M), valamint a kóros lipoprotein (a) [Lp(a)] – értékek gyakoriságára, ill. a PAI-1 és az Lp(a) fibrinolysis rendszerrel való kapcsolatára. Megállapították, hogy a betegség kezdetén, azaz felvételkor a kontrollhoz képest a TAT és az F 1+2 érték szignifikánsan emelkedett, de a D-dimer értéke nem. Az eredmények azt jelzik, hogy a betegség kezdetén dominál a fokozott trombingeneráció, és ez jelentős mértékben meghaladja a plazmin aktivitását. Ezen időszakban lényeges szekunder fibrinolysis fokozódásra a D-dimer értéke még nem utalt. A vizsgálatok eredményét külön elemezték, akut, krónikus, transitoricus ischaemiás attack (TIA), ill. stroke csoportosításban. A TIA-ban és az akut csoportban az F 1+2, stroke-ban a TAT értéke volt magasabb. A betegek *in vitro* alvadék oldódási értéke a kontrollhoz képest jelentősen csökkent, ami a PAI értékkel nem, de az Lp(a) szinttel szignifikáns korrelációt mutatott. A marker molekulák vizsgálata lehetőséget nyújt a hypercoagulabilitás, valamint az endogen lysis mértékének megítélésére. Ezek ismeretét a szerzők fontosnak tartják a betegség progressziójának megítélésére és a terápiás konzekvenciák miatt.

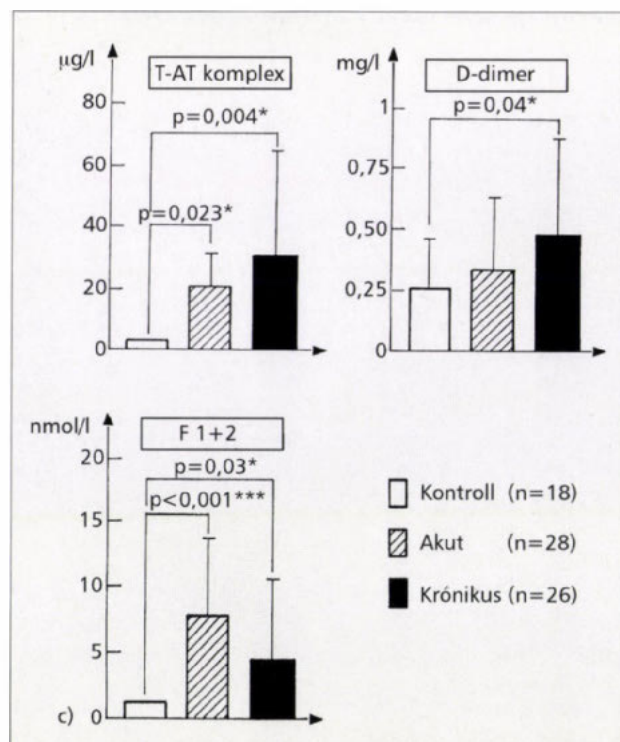
Kulcsszavak: alvadásrendszer aktivációja, fibrinolysis inhibitorai, lipoprotein(a), stroke



1/a. ábra: A véralvadás aktivációját jelző markerek és a D-dimer a kontroll- és a betegcsoportban (átlag \pm SD)

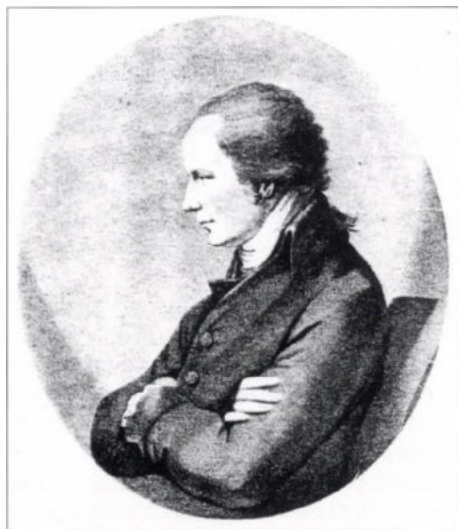


1/b. ábra: A véralvadás aktivációját jelző markerek és a D-dimer a kontroll, a TIA és a stroke csoportban (átlag \pm SD)



1/c. ábra: A véralvadás aktivációját jelző markerek és a D-dimer a kontroll, az akut és a krónikus csoportban (átlag \pm SD)

A phrenologia, a cerebralis lokalizáció elvetélt kalandja (Franz Joseph Gall: 1758–1828)



1. ábra: Franz Joseph Gall
Rajzolta a carolsfeldi Von Hanns Friedrich Schnorr (1764–1841).
Metszette Wilhelm Arndt (1801/02).
A bécsi Orvosi Egyetem Orvostörténeti Intézetének
képarchívumából

240 éve (1758. március 9-én) született és 170 éve (1828. augusztus 22-én) 70 éves korában halt meg *Franz Joseph Gall német anatómus és fiziológus*, akit a phrenologia atyjaként tartanak számon. Milánói kereskedő fiaként született a dél-németországi Heilbronnban (badeni hercegség). Apja olasz származású, a neve eredetileg Gallo volt (12).

Gall testvéreit és iskolatársait megfigyelve gyűjtötte első „lélektani” tapasztalatait. A vidéki környezet, amelyben nevelkedett, különösen alkalmas volt arra, hogy összehasonlításokat tehessen emberek és állatok külseje és magatartása között. Családjá papi hivatást szánt neki, az első iniciatívákat nagybátyjától kapta (12), de őt inkább az emberek és az élő természet megismerése vonzotta, ezért orvosi tanulmányokba fogott. Már iskolai éveinek kezdetén kitudt kiváló emlékező- és megfigyelőképességgel (20). Tanulmányait Badenben és Bruchstalbán folytatta. 1777-ben Strassburgban az összehasonlító anatómiával ismerkedett, eközben súlyosan megbetegedett. Gyógyulását követően ápolónőjét feleségül vette, és bár házasságuk nem bizonyult különösen boldognak, feleségét még későbbi, párizsi tartózkodása idején is támogatta (12). (1. ábra).

Orvosi tanulmányait 1781-ben Bécsben fejezte be Maximilian Stollnál, majd van Swietenél (9). A doktori

fokozatot 1785-ben Bécsben nyerte el, utána Badenben egy elmegyógyintézetben (azilumban) vállalt állást, ott keltette fel figyelmét betegeinek craniofacialis morfológiájára, akik betegségeik mellett valamilyen jellembeli sajátosságot árultak el. Haláluk esetén érdeklődéssel boncolta agyukat. Különös gondot fordított azoknak a boncolási leletére, akiknek kóros magatartására, szokására még életükben felfigyelt. Ugyan hol is találhatott volna erre alkalmasabb területet, mint éppen az elmegyógyintézetekben vagy a börtönökben (21).

Később Bécsbe költözött, ahol gazdag praxist alapított. Az Ungar-Gasse-n vett házat nagy kerttel, ahol azt a nemes passziót művelhette, hogy az embereken kívül számos állatfajtaival vette körül magát. Megfigyelései nyomán úgy találta, hogy az élőlények testi, lelki és intellektuális tekintetben fokozatos fejlődésen mennek keresztül, viselkedésüket tanulmányozva közeledhet az élő természet titkaihoz, és ebből következően megírhatja első művét, amely „Philosophisch-medizinische Untersuchungen über Natur und Kunst im kranken und gesunden Zustande des Menschen” címmel jelent meg (12).

Érdeklődött híres emberek koponyája és magatartásbeli sajátosságai, valamint ezek összefüggései iránt. Ennek eredményeképpen hatalmas gyűjteményt halmozott fel gipszöntvényekből, viaszlenyomatokból (9). E tekintetben számos követőre talált. Ekkor lett divat a „koponyavadászat”, melynek áldozata lett állítólag Mozart és Haydn koponyája is (12).

Gall 1795-ben kezdte magántanári előadásait, ezek külföldről is számos hallgatót csábítottak Bécsbe. Az előadásokért egyaránt lelkesedett az ifjúság, az értelmiség, művészek, egyes magas állású tisztviselők, így a rendőrminiszter, gróf Saurau is. Az egyházi hatóságokból viszont ellenkezést váltott ki, ezért egy idő után az udvar klerikális tanácsadói elérték I. Ferenc császárnál, hogy az előadásokat legfelsőbb leirattal betiltsák azzal az indoklással, hogy Gall tanításai materializmushoz vezetnek, ami veszélyezteti az erkölcsöket, bár azokat a legfőbb nevelési hatóság feje: Melchior von Birckenstock kopernikuszi jelentőségűeknek minősítette. Az elhangzottak írásban sem jelenhettek meg. A tiltás ugyan elkésztett, mert Gall felismeréseiről Wieland „Teutscher Mercur”-ja már beszámolt (12).

A tiltás Gallnak előnyére szolgált, mert állításaira még inkább ráirányította az érdeklődést (19). Megelégedvén az udvar gáncsoskodásait, Gall 1805-ben Trevisóból származó tanítványával és munkatársával, Johann Gaspar Spurzheimmel (1776–1832) (2. ábra), aki anatómusként



2. ábra: J. G. Spurzheim

követte és kezdetben híven segítette boncolásaiban, dániai, hollandiai, németországi, svájci előadókörútra indult, és mint tanító vonult végig fél Európán. Meg volt győződve arról, hogy tanításaival az egész emberiséget fogja boldogítani. Iskolákat, fegyintézeteket, elmeegógyintézeteket látogatott meg, előadásokat tartott, tanácsokat adott, reformjavaslatokat hirdetett. Európa vezető anatómusaival tanácskozott, állítólag a heidelbergi Ackermannal heves vitába bocsátkozott (3). Érvelt a neves berlini orvosprofesszorral, Ch. W. Hufelanddal (1762–1836) is, aki Gall tanait 1828-tól „skull doktrina” néven emlegette.

Az előadókörúton Gallnak rendkívüli sikerei voltak, arcvonásait emlékérmeken, portrékon, külsejét mellszobrokra örökítették meg (12). Az előadások lelkesítették a potsdami, a bajor, a koppenhágai udvart, még Goethe is érdeklődött irántuk, Hegel viszont a „Szellem fenomenológiájá”-ban elmarasztalta a szerzőt (12). A kritikák ugyanakkor nem rendítették meg abban a meggyőződésében, hogy helyes úton jár. Gall elismertségét ellentmondásosan gazdagította a tanait kísérő kétkedés és kritika.

Gall 1807-ben érkezett Spurzheimmel Párizsba, azzal a céllal, hogy ott letelepedjenek és anatómiai kutatásaikat folytassák. A koponyadudorok megtapintását zoonómiának, kraniológiának, kranioscópiának nevezték, ez utóbbiak számítottak Gall tanáiból a legkevésbé sikeresnek.

Gall tanításait legszívesebben *koponyatannak*, *organológiának* nevezte, Spurzheim ellenben, Thomas Foster angol orvos tanácsára 1815-től a *phrenologia** nevet választotta (12). Az elnevezés az ógörög phren = elme szóból származtatható, és a koponyaforma, valamint a lelkiakat összefüggésére utal (21).

* A phrenologia szótári értelmezése: a koponyaalkatról a jellemre és a szellemi képességekre következtető tudomány (Magyar Értelmező Szótár. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1972).

Tan, amely a koponya alakjára vonatkozik és azon a hiedelmen alapul, hogy az jellemzi a szellemi képességeket és a karaktert (Webster: New Collegiate Dictionary, G & C. Merriam Co., Springfield, Mass. USA 1977). A phrenologia a koponya formájából, a csont struktúrájából és alakulásából (a dudorokból) jósolja meg a személyiséget és az intelligenciát (2).

Párizsba érkezésüket megelőzte híruk. Gall a rue Massillon-on vett lakást, és rövidesen jövedelmező és divatos orvosi gyakorlatot kezdett (2). Jelentős orvosi köröktől kapott támogatást, így Napóleon háziorvosától, Corvisart-tól is, de gyorsan alakult az ellenzék, élén Cuvier-vel és Pinellel. A hivatalos párizsi fórumok osztoztak a bécsi udvar elutasító magatartásában, főleg a Bourbonok, sőt maga Napóleon is (12). Mindezek ellenére több intézetben folytathatta kutatásait. Meghirdethette előadásait a párizsi *Athenée Royal*-ban, a *Hospice de Perfectionnement*-ban, a *Jeunes Aveugles*-ben, végül különböző magánlakásokon.

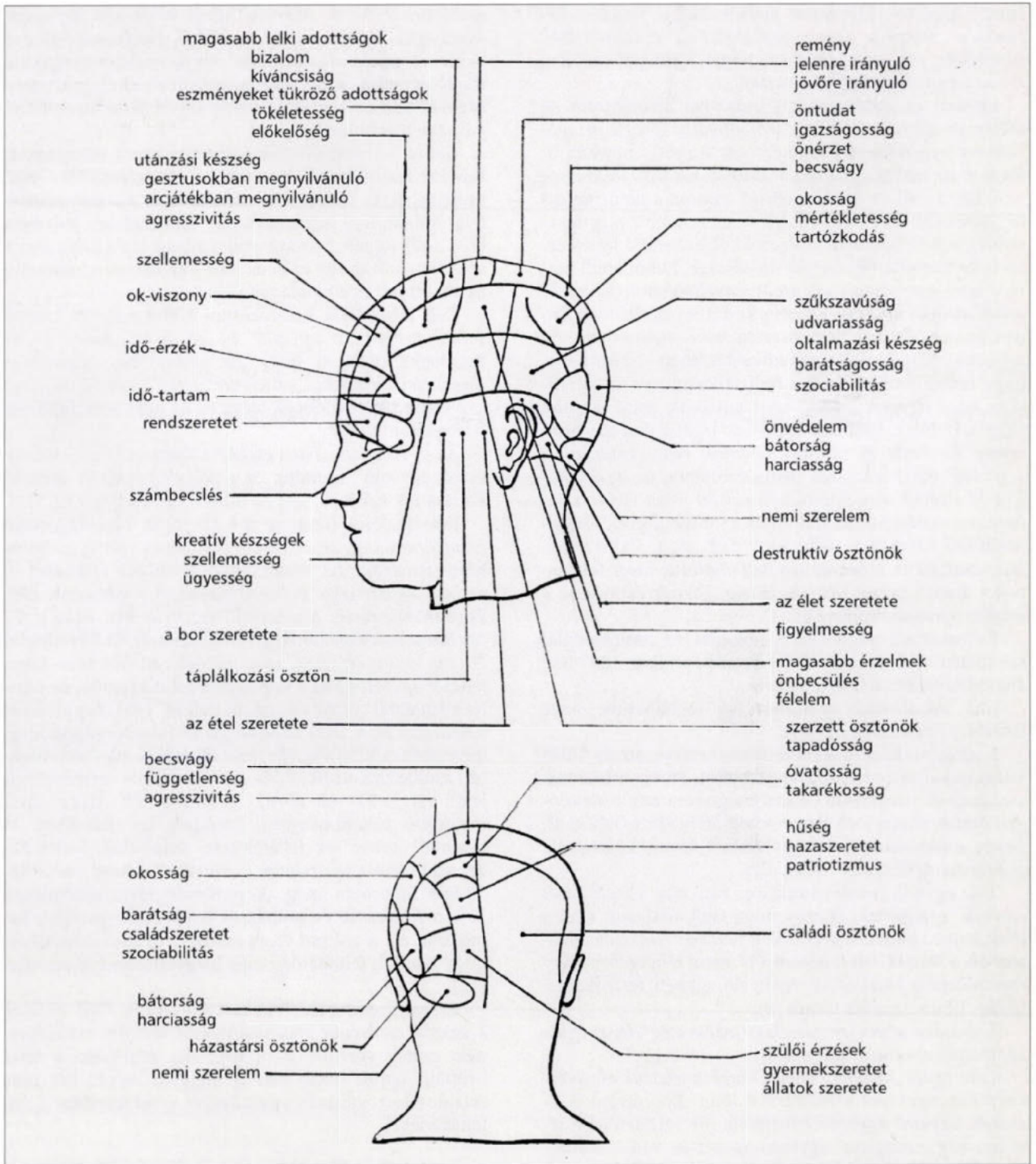
1809-ben az egyetem nagy előadótermében 400 hallgató számára tartott kurzust, amelyért „jó Lajos aranyakat” kapott (12), ezért irigyei szemrehányással illették és pénzsóvársággal vádolták meg. Sikereit nem befolyásolták az egyidejűleg zajló napóleoni háborúk. Koponyatanáival általános ismertségre tett szert. Párizsba érkezésük után sokáig nem jelent meg beszámoló elgondolásaikról.

1808-ban ugyan ismertetést nyújtottak be feltételezéseiokről az Institut de France-nak, amire az akadémia bizottságot alakított a tanok vizsgálatára. A bizottság tagjai: Tenon, Sabatier, Portal és Cuvier voltak. Az ügyet az akadémia 1808. április 25-i és május 2-i ülésein tárgyalták meg Cuvier előterjesztésében, melynek során vitatták Gallék felismeréseinek eredetiségét és jelentőségét.

Válaszát Gall – önálló véleményét megőrizve – Spurzheimmel közösen egy dolgozatban adta meg: „*Recherches sur le système nerveux en general sur celui du cerveau en particulier*” címmel. Gall anatómiai kutatásainak eredményei a továbbiakban a „*Recherches...*” c. folyóiratban jelentek meg egy évtized leforgása alatt, és új anatómiát teremtettek (12). Az érett korszak nagy művei 1810 és 1819 között folyamatosan kerültek közlésre, majd összesítve „Az idegrendszer anatómiája és fiziológiája általában és az agyvelőé különösképpen, azoknak a megfigyeléseknek a lehetősége alapján, hogy felismerjünk néhány intellektuális és morális képességet az emberben és az állatokban koponyájuk konfigurációja alapján” címmel került kiadásra négy főlíó kötetben és egy atlaszban száz rézmetszésű táblával. Az első és a második kötet első része Gall és Spurzheim nevével, a továbbiak egyedül Gall szerzői jegyzésében jelentek meg (9). Spurzheim ugyanis ebben az időben (1813-ban) vált meg Galltól „*dogmatikus véleménykülönbségek*” miatt (12). Ettől kezdve Gall követője és tanítványa Fossati lett. Spurzheim a tanokat a továbbiakban Angliában és Skóciában, majd az Egyesült Államokban népszerűsítette.

Gall ez idő tájt az emberi és állati agyak boncolására összpontosította érdeklődését. A szemléltetést helyezte előtérbe. Mondanivalóját kurzusain káprázatos demonstrációival kísérte. Megfigyelései ahhoz a meggyőződéshez segítettek, hogy az agy girifikációja nem véletlen csavarulatokból áll, „mint egy tál makarónié”, hanem meghatározott rendező elvet követ (2).

M. J. P. Flourens francia fiziológus (1794–1867) a kísérleti neurológia kezdeményezője, aki bár ellenfele volt, elismerte, hogy amikor először látta Gallt agyat boncolni, „...úgy tűnt neki, mintha korábban soha nem látta volna ezt a szervet...” (12). Gall elővigyázatosan, a gerincvelőtől felfelé haladva tárta fel a központi idegrendszert, tompán fejtette ki az egyes rostkötegeket, azokat a kéregig követve, eltérően a korábbi anatómusoktól, akik sajtként metszték át az egyes



3. ábra: A Gall-féle „szervek” lokalizációjának vázlata (Phrenologiai térkép Luria nyomán)

agyi képleteket (2). Gall műve volt a *microdissectiós technika*, amelyet Weigert és Marchi fejlesztettek tovább (2).

Gall feltételezte, hogy agyunk két féltékéje – legalább külső megtekintésre, páros szerv lévén – szimmetrikus működésű, így az egymásnak megfelelő régiók azonos funkciókért felelősek, egyoldali működéskiesésük a túloldali agyfél működését hivatott helyettesíteni.

Az intracerebralis kapcsolatokat kutatta, hogy megfejtse a lélek specifikus székhelyét (12). Felismerte, többek között, a gerincvelő segmentális szerkezetét. Hangsúlyozta a szürke- és fehérállomány lényeges különbségét struktúra és működés tekintetében, bár a fehérállomány vezetési funkcióját nem tisztázta (12). Számos agyideg eredetét Gall írta le, így a 2., 3., 5. és a 6. agyidegét. Felhívta a figyelmet a corpus callosum néven

ismert képletre. Mindezek mellett Gall a funkciót helyezte a struktúra, azaz a fiziológiát az anatómia fölé. Alaptétele volt mindemellett, hogy a funkciókat nem szabad a struktúrától elkülöníteni.

Emberi és állati agyakat boncolva bizonyította az élőlények tökéletesedésének lépcsőfokait, főleg a temporális regio fejlődésének menetét. Azt tanította, hogy az állatok és az ember agya között csupán fokozati különbség van. Ezzel Gall az összehasonlító anatómia pionírjaként lép elének (2). Elvetette a kísérleteket, inkább a megfigyeléseket, tapasztalásokat és az ezekből levonható következtetéseket tartotta figyelemre méltóknak. Ebből eredt számos tévedése is, melynek eredményeképpen a „szervek” lokalizációját hibásan, elhamarkodottan jelölte meg. Ennek ellenére Gallnak úttörő szerepe van a neuroanatómia területén. Megfigyeléseinek következtében kijelenthette, hogy többé nem tartható a holisztikusoknak az az állítása, hogy agyunk „egész”-ként működik, mint májunk vagy a tüdőnk. Utalt az agykéreg hegemoniájára, mint amely mentális és morális lényünk reprezentánsa. A „szervek” meghatározása pedig valójában az agyi lokalizáció elvének megalapítása, amellyel véget vetett a holizmus doktrínájának. Gall után, az ő megfigyelő-összehasonlító módszere túlhaladott lett, és az experimentális-analitikus módszer a jövőt nyitotta meg: fokozatosan átadva helyét Fritsch, Hitzig, Ferrier és mások: a lokalizátorosok világának.

Nyilvánvaló, hogy Gall fiziológiai és pszichológiai szemlélete már akkor előtérben volt, amikor 1800-ban anatómiával kezdett foglalkozni.

Gall lokalizációs tanításait így foglalhatjuk össze Critchley nyomán (2, 3):

1. az agy a lélek, a szellem anyagi szerve, amely külső világunkkal tartja fenn a kapcsolatot, amely a biológia eszközeivel vizsgálható. Ezzel megteremtette a fiziológiai pszichológiát (16). Ennek nyomán nevezte Gallt G. H. Lewes, a viktoriánus kor legsokoldalúbb angol újságírója a „pszichológia Kepler”-ének (2);

2. az agynak számos funkciója van, erre a „specifikus szervek” szolgálnak. Fontos, hogy Gall általában nem a lélek helyét, hanem egyes, főleg pszichés funkciók, elsősorban a beszéd helyét kereste (1), ezzel lényegében megfogalmazta a lokalizáció tanát, de egyben terméketlen fantasztikum talajára tévedt (8);

3. minden „szerv” mérete, kiterjedése megfelel az egyes képességek eredményességének;

4. az egyes „szervek” kifejeződnek a felettük elhelyezkedő koponyacsont elölboltosulásában. Koponyánk külalakját ugyanis agyvelőnk formálja (6). Minden lelki tevékenység „energiája” egyenes arányban van a kidomborodás alatt elhelyezkedő agyrész térbeli fejlettségével, azaz a különböző régiók korrelálnak a lélek specifikus funkcióival, azokat azonban az agyvelőben nem választja el felismerhető határvonal. Az egyes agyrészek fejlettsége a koponya külső alakjára is hat, kiboltosulásokat idéz elő, amelyből bizonyos tulajdonságokra, képességekre, készségekre lehet következtetni. Ily módon „az egész modern lokalizáció-kutatás Gall dudoraiból lépett elő” (18) (3. ábra).

A koponyán kidudorodásokat képező „szerv” megjelölést Matthieu Williams kései phrenologus szerencsétlen elnevezésnek tartotta, és helyette a centrum nevet

ajánlotta (2, 3). A „szervek” tehát valójában hajlamok, képességek, tulajdonságok hordozói, amelyeket Gall emberben érzések, intellektuális, morális tulajdonságokkal, állatban pedig ösztönökkel azonosított. Az alaptulajdonságokat Gall emberi és állati koponyák összehasonlításával vélte meghatározni.

Gallra hatással lehettek a korábbi korok fiziognómusai (15), közülük is különösen J. K. Lavater (1741–1801) svájci teológus és laikus természetbúvár, aki arcvonásokból, testalkatból következtetett embertársai jellemére (12). Gall ugyan kritikus volt Lavater fiziognómiájával szemben, minthogy az nem vette kellőképpen tekintetbe az anatómiát és a fiziológiát (21).

Gall mindvégig határozottan állította, hogy kutatásainak tárgya „az agyvelő” és „az agy funkciói” (2, 3). Feladatául tűzte ki, hogy „az emberi élet értelmét és törekvéseit” kutassa, „valódi embertan”-t alkosson, hogy „az embereket boldoggá tegye és az egyszerű, jobb élet felé vezesse” (12).*

Az agyvelőben „Isten eszközét” látta (12). „Csak Isten és az agyvelő” mondta: ez a jelszó képviseli gondolkodásának vallásos, egyben materialista jellegét (2, 3).

Kétségtelenül hatottak rá a 17–18. sz.-i felvilágosodás eszmeáramlatai, amelyek központjában volt az az igény, hogy ismerjük fel magunkban a valódi értékeket és azokat alkalmazva és továbbfejlesztve javítsunk életkörülményeinken. A „szervek” (centrumok, azaz a feltételezett lokalizációs központok) számát Gall eredetileg 26-ban határozta meg, azok feltételezett helyét és kiterjedését agytérképén a koponyára fel is rajzolta, de amelyek feladatát „ténybeli alapok nélkül” (13) megpróbálta jellemezni is. A lelki képességek és tulajdonságok megnevezésének különössége távol áll mai gondolkodásunktól, szóhasználatunktól, és jórészt sajátos terminológia jelöli (2, 3, 21) (4. ábra). Az ember 26 „szerv”-ének megfelelő tulajdonságával szemben az állatokban 19 hasonló „szerv”-et feltételezett, amelyeket ösztönökkel azonosított. Spurzheim a „szervek” számát emberben 35-ben határozta meg. A phrenológiával elkötelezett Fowler fivérek 40 év múltán az Amerikai Egyesült Államokban ezt a számot 43-ra emelték, és azt jövendőlték, hogy számuk feltehetően még kiegészítésre fog szorulni (12).

Az agyi „szervek” lokalizációja során Gall elsők a beszéd szervének meghatározását tartotta szükségesnek, amely szerinte a prefrontális régióban, a felső orbitális lemez hátsó részén foglalna helyet, bár nem tulajdonított különös jelentőséget e tekintetben a bal féltékének.

Ezzel évtizedekkel előzte meg P. Broca felismerését, aki 1861. március 21-én, a Francia Anthropologiai Társaság ülésén, egy a cerebrális lokalizációról szóló előadásán jelentette be, hogy patológiai leletek tanúsága alapján a beszéd motoros központját a bal frontális lebeny 3. gyrusának lábában találta.

* Erről annál is inkább érdemes említést tenni, mert most emlékezünk Madách Imre születésének 175. évfordulójára, aki drámai költeményében, „Az ember tragédiájá”-ban, amelyet 115 éve mutattak be, kora természettudománya és filozófiai eszméi iránti fogékonysággal töprengett el az élet értelmén és egyebek között vissza-visszatért a koponyatanulmányaira is (14).

FRANZ JOSEPH GALL NATURFORSCHER UND ANTHROPOLOGE



HUBER

4. ábra: Koponya, amelyen Gall maga jelölte meg a 26 „szerv”-et

A kép E. Lesky Gall monográfiájának fedőlapját ábrázolja (12)

A beszéd lokalizációja utáni vizsgálódás során a kutatókban különös, de érthető érdeklődés támadt a „központok” lokalizációja iránt. Ebben a tekintetben különösen az aphasia állott az előtérben (2).

Gall már kilencéves korában megfigyelte, hogy két iskolatársának feltűnően dülegett, „tehénszerű” szeme és igen jó memóriája volt, amiből arra következtetett, hogy az „első agyrész” fokozott fejlődése megemeli az orbitatót, ami jó emlékezőképességet eredményez (2). Később a „koponyatető alatti régió”-t jelölte meg, mint „az Isten dicséretének szervé”-t (12). A fül feletti dudort a zeneszerzőkre tartotta jellemzőnek (19), ugyancsak a fül feletti dudorokba lokalizálta vadállatokban a destruktibilitás ösztönét (5), a cerebellumot pedig a nemi érdeklődés központjaként vélte meghatározni (2, 3).

Gallnak az *elmebetegségekről* is önálló, az ő korában újszerű mondanivalói voltak. Mint ezt 1798-ban bécsi barátjának, Retzer bárónak írt levelében kifejtette (12) „...az örültségnek is különböző válfajai vannak, amelyekről új, eredeti tant kellene alapítani...” Már korai, bécsi korszakában, amikor szabad bejárása volt a bécsi elmeegógyintézetekbe, feltételezte, hogy az elmebetegségek az agyvelő betegségei. Az agyi „szervek” pluralitásának felismerésével valószínűsítette azt is, hogy azok csökkent, ill. fokozott izgalmi állapota „szélsőséges vi-

selkedésformákat okozhat (18). Ezek megnyilvánulásai a különböző elmezavarok. Párizsban is szívesen foglalkozott pszichiátriai betegekkel. Felismerésével a *párizsi pszichiátriai iskolában* fordulatot idézett elő, az elmeegógyászok közül többen csatlakoztak nézeteihez.

Ahogy Gall az elmebetegek érdekeit képviselte, a *bűnözést* is orvosként definiálta. Szerinte a bűnt és a bűnözést egyaránt individuális kritériumok alapján helyénvaló mérlegelni. A cselekvő egyént kell tekintetbe venni, aki kriminális tette pillanatában „állati agyi szerveinek” befolyása alatt cselekszik. Ezért a büntetésnek elsősorban a nevelésre kell irányulnia. A büntetőintézetek tehát nevelő, javítóintézetek legyenek, ahol a fogvatartottak pótolhatják iskolai elmaradottságukat, erkölcsi hiányosságait, amit korábbi környezetük megtagadott tőlük. Tanuljanak szakmát, hivatást, hogy az egészségesek, fejlett morális érzékű emberek társadalmába rehabilitálhatók legyenek. – *Gall kriminálantropológiája az emberszeretet lépcsője, embertanának lényeges része*, amivel saját pesszimizmusát enyhítve kilátást nyújtott az emberi sorsok kedvezőbbé tételére (12). Ezzel Gall jóval előtte járt *Cesare Lombroso* (1855–1909) olasz antropológusnak, elmeorvosnak és kriminológusnak.

Számos amerikai börtön nyíltan követte a phrenologia irányelveit, olyannyira hogy az *American Phrenological Journal* a *Sing-Singnek* nevezett fegyházat úgy üdvözölte 1847-ben, mint „phrenologiai szempontokat megvalósító” intézményt (17).

Már Gall úgy tartotta, hogy a bűncselekmény áldozata is veleszületetten diszponált erre a szerepre, amivel a *viktimológia* modern nézőpontját is megsejtette (2). Tanítványa, *Voisin* különös sikerének tekinthető, hogy a *párizsi Igazságügyi Minisztériumot* Gall szellemében győzte meg a bűnözési megelőzés lehetőségéről és eszközeiről (12). Hatására a phrenologia eszméi bevonultak az antropológiába, így a tudományba és a büntetőjogba, ezzel Gallt a „*modern szociális tudományok atyjának*” címével is megtisztelték (12).

Nem hagyhatók említés nélkül Gall megfigyelései és feljegyzései az állatok magatartásáról. Ma amikor a *magatartáskutatást*, mint önálló tudományt, az *etológiát* tartják számon, és eljutott ahhoz a szemlélethez, amellyel az emberi pszichológiához közelít (12), amely ugyanabban a városban (Bécsben) teljesedett ki a *Nobel-díjas Konrad Lorenz* (1903–1989) személyében.

Gallt egyébként Ferenc császár 1814-ben megkerestette és rá akarta bírni, hogy térjen vissza Bécsbe (2, 20). Ő azonban kitért az invitálás elől, annál is inkább, minthogy Párizsban időközben gazdag betegek és befolyásos barátok vették pártfogásukba. Tudományos munkássága is bőven kamatozott. Az „Anatomie et physiologie...” fílió kiadásával 300 000 frankot keresett. A mű magas ára (40 Louis d'or példányonként) és nehéz kezelhetősége miatt egy könnyebben forgatható, olcsóbb kiadást is készített. Ez volt az 1822 és 1825 között megjelent hatkötetes kiadás, a „*Sur les fonctions du cerveau...*”, amibe 26 000 frankot fektetett. Ez a munka széles körű megbecsülést hozott Gallnak. Ily módon Gall, amint ez korábban Bécsben is történt, az előkelő társaság, diplomaták, művészek, intellektuelek, arisztokraták, prominens liberálisok (*Stendhal, Saint-Simon* és mások) kedvelt orvosa lehetett (12).

Decazes herceg segítségével 1819-ben francia állampolgárságot kapott. Ennek ellenére 1821-ig a Francia Akadémia

elzárkózott attól, hogy tagjai közé fogadja. Bár folyékonyan beszélt franciául, sváb akcentusát haláláig megőrizte (12). 1823-ban angliai tisztelői meghívták Londonba. Utazása azonban Spurzheim korábbi sikerei után nem bizonyult különösebben eredményesnek (9).

Gall kezdetben elégedett volt párizsi lakásaival, de mindvégig hiányolta azt a miliót, amely korábban Bécsben vette körül kedvenc állataival. Ezért végül a Párizs környéki *Montrouge*-ba költözött (rue de Bagneux). Amikor felesége Bécsben meghalt, feleségül vette Marie Anne *Barbe*-ot, akihez már évek óta gyengéd szálak fűzték, és akit Virginie-nek becézett.

Gall 1826-ban, 68 éves korában betegeskedni kezdett, 1828-ban apoplexiát szenvedett, melynek következtében 1828. augusztus 22-én meghalt. A Père Lachaise-ben temették el nagy ünnepélyességgel (20). A temetéstől az egyház távol maradt. A *gyászbeszédet Broussais* tartotta. Gall síremlékét *Foyatier* tervezte (12).

Gall hagyatéka a párizsi *Musée de l'Homme* gyűjteményét gazdagítja, ahová saját koponyáját is 1921-ben katalógusszám alatt helyezték el. A koponyát anatómiai szempontból *Vimont* preparálta a Gall élete végéig gyakorolt módszer szerint, az agyat *Vallois* írta le (12).*

Spurzheimnek a Galltól való különválást követően saját hírnevének megteremtése lehetett a célja, csak hogy hiányzott belőle az az isteni szikra, amely Gallt naggyá tette. *J. Elliotson*, a neves angol belgyógyász (1791–1868), aki kezdetben elismerte Spurzheimet, később úgy nyilatkozott, hogy Gall felismerései tették Spurzheimet a phrenologia apostolává Angliában, Skóciában, majd az Egyesült Államokban, főleg a középső és alsó munkásrétegek körében (2).

A phrenologia virágzása idején főleg az angolszász országokban az emberek tömege kereste fel a phrenologusokat, hogy kitapogassák koponyadudoraikat, megmérjék fejkerületüket, és ily módon megállapíthassák képességeiket. A szalonokban a flört egyik fajtája lett a koponya kidudorodásainak kölcsönös kitapogatása (22). *George Eliot*, a viktoriánus regényíró megbízható phrenológiai megítélhetősége érdekében, nő léte, kétszer is kopaszra nyíratta fejét, *Mark Twain* amerikai író pedig álöltözetben, idegen néven keresett fel egy phrenologust, hogy azt ne vezesse félre látogatójának hírneve (4). *Viktória királynő* 1846-ban Windsorbába hívatta *G. Combe*-ot, a neves edinburghi szakembert, hogy mondjon phrenológiai véleményt a walesi herceg képességeiről és vizsgálja meg testvéreinek, *Alice*-nak és *Alfred*-nek a koponyáját. Angol tudós körökben úgy vélték, hogy a phrenologia módszere lenne alkalmas a törvényhozók kiválasztására és a bűnözők megítélésére (2, 12).

E. H. Ackerknecht német orvostörténész (1906–1988) szerint a phrenológiai mozgalom a 19. sz.-ban legalább olyan népszerű volt, mint *Freud* hatása a 20. sz. elején (12). Hogy a phrenológiából tömegmozgalom kerekedjék és abból divatos filozófiai és pszichológiai irányzat váljék az átlagember számára, ahhoz az eredeti galli tanoknak kevés köze volt. A galli világkép nem felelt meg az angol nemzeti törekvéseknek, de a phrenologia optimizmusával és a haladás eszméjével az embereket bizakodóvá tette.

* Gall halála után 1829-ben német nyelven jelent meg műveiből kivonat egy kötetben Nürnbergben. Gall sokoldalú személyisége és eszméi előtérbe kerülve két forrásra figyeltek fel. Ezek voltak: *levelei* és a *Pro domo*. Leveleit bécsi barátaihoz írta: *Andreas* és *Nanette Streicher*nek. A *Pro domo*t *bárá Retzer*nek, akihez ugyancsak szoros barátság fűzte, és azokat az alapfelismeréseit tartalmazta, amelyeket Gall az agyi anatómia, fiziológia, antropológia, pszichiátria, kriminológiai területén teljesített (12).

Spurzheim Angliában és Skóciában számos előadást tartott, ahol a jogász *Combe* (1788–1858) volt a phrenológiai eszme hirdetője, aki Spurzheimet írta a phrenológiai mozgalom zászlájára (2). A gondolatnak kedvező hatása volt az angol szociális, jogi és nevelési reformokra is (12). Spurzheim végül az Egyesült Államokba utazott, ahol rövidesen (1832-ben) meghalt.

A gondolat azonban az Újvilágban is gyökeret vert, annak számos társasága alakult, amelyek egyfajta intellektuális istenhitet hirdettek, de a szabadgondolkodók, liberálisok számára is vonzókká váltak (12).

Phrenológiai agytérképek, nyomatok, brosrák, koponya-ábrázolások nagy számban kerültek forgalomba, valójában jóhiszeműen megfosztva a galli tanokat pesszimiztikus értelmezésüktől, ami által azokat szinte a *tömegek bibliájává* tették. Ezzel olyan rendszert alkottak, amellyel Gall tanait vulgarizálták és az átlagember számára reményeket nyújtottak, kiváltásokat ígértek, amelyek tudományosan látszólag alátámasztani. Az általános felemelkedés kilátásait ígérték, amellyel bárki – a phrenologia eszméinek érvényesítésével – saját helyzetét és képességeit próbára tevé, azokat továbbfejleszteni képes. Nem csoda, hogy a *Fowler és Wells* cég, amely egész Észak-Amerika phrenológiai propagandáját szervezte, ezzel nagy üzletet is csinált. Fogadóóráik New Yorkban, Bostonban és másutt *foglalkozási tanácsadóhelyekké* váltak. Hatása nem maradt el az angolszász országok művész- és tudós körétől. Így befolyása alá került *E. A. Poe*, *Mark Twain*, *Charlotte Brontë*, *Bulwer*, *Walt Whitman*. Az evolúció tanának élharcosai közül pedig *R. Chambers*, *A. Russell* és mások (12).

A phrenológiát a maga idejében *tömegmozgalommá* fejlesztették és abból az emberek számára *populáris filozófiát* alkottak, amely felértékelte a személyiséget és az intelligenciát. Ehhez azonban *Gall eredeti tanításait át kellett alakítani*: ember és világképe ugyanis nem felelt meg az angolszász mentalitásnak, sem az uralkodó körök érdekeinek. Ehhez kellett igazítani az átlagember optimizmusát és haladásban való hitét (12). Így keveredett a filozófia az áltudománnyal, míg végül az utóbbi került előtérbe (2, 3).

Végezetül azt mondhatjuk, hogy a phrenologia megjelenéséig ugyan Gall invenciója volt, ami azonban abból végül is kiteljesedett, annak kevés köze volt a galli életműhöz. A phrenologia Spurzheimmel és angolszász követőivel, az „edinburghi klikkel” (2, 3) és az észak-amerikai *Fowler* fivérekkel eltorzult és devalválódott. Ez diszkreditálta Gall nevét, talán ezért ítélte a tudomány feledésre azokat a tanításait is, amelyek pedig méltók voltak a megőrzésre és továbbgondolásra.

IRODALOM: 1. *Benson, D. F.*: Aphasia and the Lateralization of Language. *Cortex*, 1986, 22, 71–86. – 2. *Critchley, M.*: Neurology's Debt to F. J. Gall (1758–1828). *Brit. Med. J.*, 1965, 2, 775–781. – 3. *Critchley, M.*: In „The Divine Banquet of the Brain and Other Essays” *Raven*. Press, New York, 1979, 235–253. old. – 4. *Duin N., Sutcliffe J.*: Az orvoslás története. *Medicina*, Budapest, 1993. – 5. *Gross, C. G.*: On Gall's Reputation and some Recent „New Phrenology”. *Behav. Brain Sci.*, 1985, 8, 1–42. A commentary... – 6. *Gruhle, H. W.*: Lehrbuch der Nerven-, und Geisteskrankheiten. C. Marhold, Halle a. S. 1952. – 7. *Henderson, V. W.*: Alalia, Aphemia and Aphasia. *Arch. Neurol.*, 1990, 47, 85–88. – 8. *Jaspers, K.*: Allgemeine Psychopathologie. Springer, Berlin–Heidelberg, 1948. – 9. *Kapronczay K.*: Franz Joseph Gall (1758–1828). *Orv. Hetil.*, 1979, 120, 232–234. – 10. *Kertesz, A., Geschwind, N.*: Patterns of Pyramidal Decussation and Their Relationship to Handedness. *Arch. Neurol.*, 1971, 24, 326–332. – 11. *Lee, D. A.*: Paul Broca and the History of Aphasia. *Neurology*, 1981, 31, 600–602. – 12. *Lesky, E.*: Franz Joseph Gall. *Natur-*

forscher und Anthropologe. Huber, Bern, Stuttgart, Wien 1979. Huber, Klassiker der Medizin und der Naturwissenschaften, Bd.: 15. – 13. Luria, A. R.: The Working Brain. (An Introduction to Neuropsychology.) Penguin Books, Middlesex, New York 1973. – 14. Madách I.: Az ember tragédiája. Szépirodalmi Kiadó, Budapest, 1968. – 15. Mayer F. K.: Az orvostudomány története. Téka Könyvkiadó, Budapest, 1988. – 16. Milner, P. M., White, N. M.: What is Physiological Psychology? Psychobiology, 1987, 15, 2–6. – 17. Nassi, A. J., Abramowitz, S. I.: From Phrenology to Psychosurgery and Back Again: Biological Studies of Cri-

minality. Amer. J. Orthopsychiat., 1976, 46, 591–607. – 18. Pléh Cs.: Pszichológiatörténet. Gondolat, Budapest, 1992. – 19. Roback, A. A.: History of Psychology and Psychiatry. The Citadel Press New York 1961. – 20. Roccietta S.: F. J. Gall. Minerva Med. 1958. (cit. Orv. Hetil., 1959, 100, 515–516.) – 21. Schott, H. és mtsai: A medicina krónikája. Officina Nova, Budapest, 1993. – 22. Szumowski, U.: Az orvostudomány története. MOKT kiadás, Budapest, 1939.

Walsa Róbert dr.

A modern orvostudomány dilemmája

A skót születésű W. Watson Buchanan az angolszász reumatológia egyik nagy alakja. A 60-as években ő és munkatársai dolgozták ki a rheumatoid arthritis aktivitásának mérésére használatos klinikai paramétereit. Anthony Boyle-lal írt kézikönyvén reumatológus generációk nőttek fel, hazánkban is. Előbb a Glasgow-i Egyetem reumatológia professzora, majd a 80-as évek elejétől a hamiltoni (Kanada) McMaster University belgyógyász professzora lett. Éppen abban az időben, mikor ugyanott Sackett és munkatársai az „evidence based medicine” elméletét és gyakorlatát kidolgozták. W. W. Buchanan széles ívű tudományos munkássága mellett jelentős publicisztikai tevékenységet is kifejt. Itt közreadott munkája számunkra, a magyar orvostársadalom és az egészségügyi kormányzat számára is elgondolkodtató lehet, hiszen a cikkben felvetett problémákkal mi is küzdünk, ha más mélységben és más nagyságrendben is, mint a világ legjobb egészségügyének számító kanadai és brit egészségügy.

Bálint Géza dr.

Robert Louis Stevenson* egy évszázada halt meg Szamoában, hirtelen, 44 éves korában.

A helybeliek teljesítették kívánságát, és a Vaea-hegy csúcsán temették el. Ehhez ösvényt kellett vágniuk a meredek hegyoldalt fedő sűrű bozótban. A nyughelyét jelző egyszerű sírhalomra a saját emlékmondatait vésték. Valószínűleg ez a legjobb sírvers, melyet valaha is írtak:

Itt nyugszik Ő, ahová hazavágyott,
Hazatért tengerről a hajós,
s ösvényeiről a vadász is.

W. Watson Buchanan: The dilemma of modern medicine
Sir William Osler Health Institute, 565 Sanatorium Road, Hamilton,
Ontario, L9C 7N4, Canada
Rainsford KD (ed.), Side Effects of Anti-inflammatory Drugs IV,
347–350.

© 1997 Kluwer Academic Publishers. Printed in Great Britain
Fordította: Mogorósi Dorottya dr.

* Robert Louis Stevenson angol utazó és író. Leghíresebb regénye a Kincses sziget.

Robert Louis Stevenson szépen írt az orvosokról. „Vannak egyes emberek, sőt társadalmi rétegek, melyek a tömeg felett állnak. Nemritkán egy-egy katona, hajós vagy pásztor sorolható ezek közé, ritkábban művészek, és bizony egyházi személyek sem túl gyakran. Az orvos azonban szinte mindig kiemelkedik. Virágja ő a mi civilizációnknak, s ha korunknak vége lesz, s csak a történelem emlékezik reánk, korunk orvosát úgy ítélik meg majd, mint akiben legkevésbé mutatkoztak meg korunk hiányosságai, ugyanakkor benne testesültek legkézzelfoghatóbban értékei. Nagylelkű ő, olyan nagylelkű, amilyen csak művész lehet, de iparos soha. Titoktartó, mint azt a megőrzött titkok százai bizonyítják. Tapintatát ezernyi kényes-kényelmetlen helyzet próbálta meg, de legfontosabb erénye mégis a herkulesi kedves vidámság és a bátorság. E tulajdonságokkal visz meghitt, vidám légkört a betegszobába, mely gyakran gyógyít is – bár nem oly gyakran, amint szeretné.”

Írhatta volna mindezt ma is? Alig hiszem.

Az egészségügyi rendszer napjainkban, saját küldetését illetően is, bizonytalan. Tény az, hogy az orvoslás olyan súlyos önazonossági válságon megy át, hogy sok orvos hagyja el a pályát. Ami pedig minket, a többieket illet: az orvos-beteg kapcsolatot egyre növekvő mértékben kezdik ki az alábbi jelenségek demoralizáló hatásai:

- a haldoklókat meghatározatlan ideig életben tartó magasan fejlett technológia, s annak magas költségei,
- az orvosi fogyasztói szemlélet: melynek alapján a kórházak csak olyan betegek kezelésében érdekeltek, akiknek gyógyítására nem kell sokat költeni, vagy akik betegségére profitot termelhet, és
- a rossz, helytelen diagnosztikus és terápiás gyakorlat fenyegetése.

Az orvostudomány problémája a szépirodalomban is tükröződik. A hősi orvosok korszakát olyan regények mutatják be, mint George Eliot „Middlemarch” című műve, vagy A. J. Cronin „Citadella”-ja. Ez a korszak a múlt század közepén kezdődött, Sir William Osler születése körüli időkben. Mára e műveket a szatíra váltotta fel, a 17. századi Franciaország vígjátéki tradíciójánál is élesebben. Korunkra Kurt Vonnegut története, az „Állhatatlanság” a jellemző: egy százéves idős hölgy csupán egy háromlábú állvány feje, összekapcsolódva egy halom csővel és tubussal.

A beteg is, az orvos is ördögi körbe került. A gyanakvó jogi légkör, a betegek példa nélkül állóan magas szintű elvárásai következtében az orvosok érzelmileg távol kerülnek betegeiktől. Másfelől a betegek arról panaszkodnak, hogy az orvosi kezelés anonim, és senki sem akarja magára vállalni a végső felelősséget. A betegek azt is panaszolják, hogy orvosai nem igazán érdeklődnek irántuk. Ironikusan azt is mondhatjuk, hogy épp a betegeiktől való érzelmi eltávolodás teszi az orvosokat jogilag sebezhetőbbé.

Mind több és több orvos és nővér szándékozik ma-napság elhagyni szakmáját, és mind kevesebben és kevesebben akarják e hivatást gyakorolni. Az orvosi egyetemre jelentkezők száma az USA-ban például pontosan megfelelőzdött az 1978 és 1988 közötti években. A nővérek és az orvosok morálja is romlott, pedig ez az, ami a leginkább fontos abban, amit hivatalosan testületi vagy szakmai „identitásnak”-nak neveznek. Az ápolás gyakorlati hivatás, mely a betegágy mellett valósítható meg. Az idős hölgy nehezen lélegzik, egy másik párnára lenne szüksége, de a nővér azzal van elfoglalva, hogy az ápolási adminisztrációt tartsa rendben. Az idős hölgy meghal. Semmi baj: e beteg dokumentációja rendben, nem lesz probléma a minőségbiztosítási ellenőrzésen. Ez az, amiért a nővérek annyira demoralizálódnak, valójában ugyanis nem ápolhatnak. Hasonló stressz különösen az orvosnőknél nyilvánvaló. Ők tíz évvel fiatalabban halnak meg, mint férfi kollégáik, épp ellenkezően azzal, ami a társadalomra általában jellemző. Az orvosnők öngyilkossági rátája magasabb, mint a férfi orvosoké, és négyszerese annak, ami a hasonló korú átlag női populációé. Sok oka van ennek a nem éppen szívderítő helyzetnek, ezek közül nem a legcsekélyebb az egészségügyi reformok sokasága, és az, hogy sem az orvosi, sem a nővéri hivatást nem tudták a reformba helyesen beilleszteni.

Alapvető szakmai standardokat állapítottak meg, de ugyanakkor a teljes felelősséget az orvos és a nővér vállán hagyták. Ez a felelősség nemcsak jogi, hanem egyre inkább pénzügyi felelősség. Ha Iván Iljics néhány évvel ezelőtt felpanaszolta – nem is alaptalanul – a társadalom medikalizációját, ma az egészségügyi szakma az orvoslás politizációját panasolja. Jelzés értékű, hogy ma a beteg (páciens) szót sokunk az ügyfél (kliens) vagy vevő (customer), vagyis jogi, ill. piacgazdasági kifejezéssel helyettesíti. Abszurd hiedelem, hogy a menedzseri eredményesség fontosabb az egészségügyben, mint az orvosok, a nővérek és más egészségügyi dolgozók szakértelme. A politikusok azt szeretnék, ha a közvélemény azt hinné, hogy a preventív és a kuratív orvoslás szemben áll egymással, holott ezek kiegészítik egymást. A népegészségügy fontosságát hangsúlyozzák, ezzel kódósítják a kórházak leépítését. A kórházak – jegyezzük meg – népegészségügyi feladatokat látnak el, méghozzá itt a földön, és nem a holdon.

Az, hogy a betegek egyre nyilvánvalóbban érzékelik az orvoslás hideg tudományosságát és üzletiességét, valamint azt, hogy számos betegséget – legjobb példa erre az AIDS – képtelen a modern orvostudomány meggyógyítani, azt eredményezi, hogy egyre többen fordulnak az alternatív terápiás eljárások felé. Az Európa Tanács elismerte a betegnek azt a jogát, hogy egészségügyi ellá-

tásért – ugyanazon a pénzügyi alapon – az alternatív medicina képviselőihez forduljon. Károly herceg is beleegyezését adta az alternatív medicina legalizálásához, bár kétséges, hogy épp az ő véleményét számba veszik-e.

A gyógyszeriparral sincs minden rendben – pedig a gyógyszeriparon alapszik minden reményünk, új gyógyszereket és hatékony gyógymódokat várunk. Baj van a gyógyszeriparral, annak ellenére, hogy minden ipari-kereskedelmi értékkel rendelkezik:

1. magas értékűek a gyógyszeripari beruházások,
2. jó a munkásokkal való viszony: a gyógyszeriparban sosem volt sztrájk,
3. hatalmas összegeket költenek alapkutatásokra és alkalmazott kutatásokra, e tekintetben az olajipar mögött a második helyen a gyógyszeripar áll,
4. nagylelkűen támogatják a jótékonyt és az orvosi oktatást,
5. üzleti eredményeik briliánsak.

A gyógyszeripart érő kritikák jó része a gyógyszerek hirdetése, reklámozása ellen irányul. A latin „advertere” ige eredeti jelentése: felhívni a figyelmet, ill. nevelni. Az orosz orvosok a peresztrojka előtt keserűen kritizálták azt, hogy Oroszországban nem lehetett hirdetni, ill. gyógyszert reklámozni.

Paradox módon, a gyógyszeripar szakmai ereje, az az innovációs verseny, mely alapvetően fontos új gyógyszerek kifejlesztéséhez, ugyanakkor politikai gyengeség is. A gyógyszeripar felelős vezetőinek a Britannia első századbeli római inváziójának történetét kellene tanulmányozniuk. A rómaiaknak alig okozott nehézséget a walesi törzsek legyőzése, mert ezek külön-külön vették fel a harcot. A piktek egyesült erővel védekeztek, nem is tudták őket a rómaiak sohasem legyőzni.

2000-re már csak 5-6 gyógyszer cég marad meg, 2025-re valószínűleg egy sem marad. A legnagyobb kanadai gyógyszer cég, az Apotek, már ma is csak generikus készítményeket állít elő. Képzelnék csak el, ha a kormányok generikus autók gyártását engedélyeznék, a gyári néven fejlesztő és forgalmazó autóipar nagyon gyorsan padlóra kerülne. Főlősleges mondanunk, hogy a generikus termékeket gyártó gyárak nem folytatnak kutatómunkát, nem biztosítanak grantokat az orvosképzésre.

Mi a teendő?

Három fontos területen kell nagyon gyorsan lépniük.

Az első az orvosok területe. Pontosán körül kell határolni, hogy milyen esetekben lehet orvosokat perbe hívni. Nem szabad megengedni, hogy az ügyvéd részesülhessen a megítélt kártérítés összegéből, mint ahogy azt az Egyesült Államokban teszik, vagy hogy az ügyvéd ilyenkor extra számlát nyújthasson be, mint jelenleg Kanadában. Szociális érzékenységgű jogrendszerre van szükségünk, és szociális érzékenységgű törvénykezésre. A népesség számának arányában korlátozni kell a kiadható ügyvédi működési engedélyek számát, amint azt Japánban teszik.

A második: fontos, hogy megfelelő munkakapcsolat legyen a kormány, és az egészségügyi szakma között. Aneurin Bevan, a Nemzeti Egészségügyi Szolgálat első szocialista egészségügyi minisztere Nagy-Britanniában ugyanúgy megértette ezt, mint később a konzervatív Enoch Powell. Mindketten kítűnő egészségügyi minisz-

terek voltak. Powell mondta: „a legtöbb, amit a Nemzeti Egészségügyi Szolgálat működéséért felelős politikus áhíthat, az, hogy elnyerje az egészségügyi szakma megértését és együttműködését. Az orvosi szakma képviselőinek és a felelős politikusoknak közös megegyezésre kell jutniuk azon irányok tekintetében, melyekben a szolgálat az elkerülhetetlen kényszer szorításában is fejlődhet: ez nyújtja a legjobb kilátásokat a szolgálat stabil és konzisztens menedzselésére.” A konstruktív változásokhoz erre a hídra van sürgősen szükségünk.

Végül harmadszor, szükséges, hogy az egészségügyi adminisztráció struktúráját kellően megnyesegessük. Erre az Egyesült Királyságban a költségvetés 5%-át, az Egyesült Államokban a hihetetlenül hangzó 22%-át költi el az egészségügyi kormányzat. Kanadában nincs erre adat, de minimálisan 10%-ra becsülöm, bár a 15% a valószínű. Hogy ezt korrigálhassuk, megint csak a történelmet, s megint csak Britannia római inváziójának

történetét kell tanulmányoznunk. Caius Petronius volt a Hadrianus-fal védelmének felelős tisztje. Boldogtalan parancsnok volt, annyi szent. De nem a hideg, nedves klíma, a szörnyű élelmezés, az élvezhető borok hiánya, még csak nem is a mosdatlan, helybéli bennszülöttek állandó jajveszékése, mely nem hagyta aludni éjjelente, tette boldogtalaná. A Rómából állandóan érkező haderőreformok tették depresszióssá. I. sz. 66-ban írta a római szenátoroknak az alábbiakat, felpanaszolván az elburjánzó adminisztrációs gyakorlatot:

„Keményen gyakorlatoztunk, de úgy tűnt, hogy minden alkalommal, mire hadrendbe állunk, újjászerveznek minket. Később tanultam meg életemben, hogy minden új helyzetet újjászervezéssel akarunk megoldani. Ez a csodálatos módszer a haladás illúzióját keltheti ugyan, de zavart, demoralizálódást és eredménytelenséget okoz.”

W. Watson Buchanan

Taylor-Raffles: Gyermekgyógyászati képes atlasz

A kötet az atlaszok minden erényével rendelkezik: a képekhez fűzött ismertetések rövidek, a lényeget emelik ki, más összefüggő szöveg nincs is a gyermekgyógyászat valamennyi területét bemutató, korszerű szemléletű zsebkönyvben. Ilyen igényű, magyar nyelvű gyermekgyógyászati atlasz még nem jelent meg. A diagnosztikai munkát jól segíti a hatvanháznál is több színes és a mintegy száz fekete-fehér fotó.

Ár: 4900,- Ft

Szegedi Gyula-Zeher Margit-Bakó Gyula (szerk.): Klinikai immunológia

A kötet a Háziorvos könyvek sorozat tagja, kiváló és nagy létszámú szerzőgárda munkája. A témakörhöz kapcsolódó ismeretek gyorsan bővülnek és változnak, kiemelt jelentőségű tehát, hogy az alapellátásban dolgozók az újdonságokról naprakész útmutatást kapjanak. A kötet főbb témakörei: az immunológia alapjai, diagnosztikai módszerek, az immunhiányos állapotok jellemzői, infekciók és az immunitás, autoimmun betegségek, a szervátültetés problémái, daganatimmunológia, immunterápiák, valamint speciális állapotok és az immunitás.

Ár: 2200,- Ft

A kötetek kaphatók az orvosi szakkönyvesboltokban, de megrendelhetők a kiadótól levélben, telefonon vagy faxon.

Springer Orvosi Kiadó

Budapest VIII., Múzeum utca 9. fszt. (ÚJ!)

Levél cím: 1327 Budapest, Pf. 94.

Telefon: 266-0958 (ÚJ!), fax: 266-4775 (ÚJ!)



Springer

Megrendelőlap

(OH 98/50.)

Alulírott postai teljesítéssel megrendelem az alábbi köteteket:

Taylor-Raffles: Gyermekgyógyászati képes atlasz példányban, 4900,- Ft/pld. áron,

Szegedi-Zeher-Bakó (szerk.): Klinikai immunológia példányban, 2200,- Ft/pld. áron.

Név:

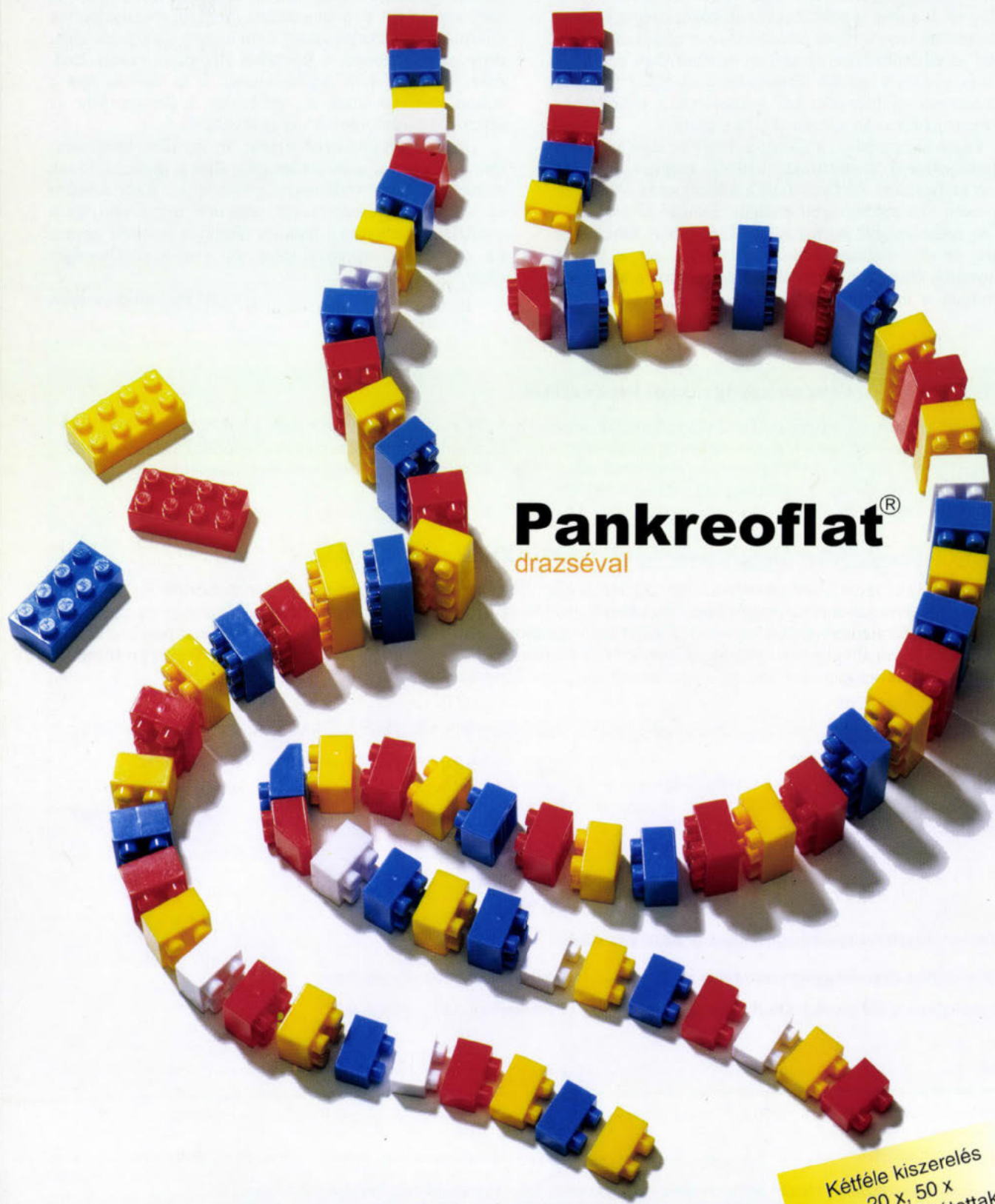
Cím:

A számla címzettje:

Tudomásul veszem, hogy a kiadó 3000,- Ft alatti vásárlás esetén 350,- Ft postaköltség-hozzájárulást számol fel. Kijelentem, hogy az Orvosi Hetilap előfizetője vagyok, ezért vásárlásomkor 20% kedvezményben részesülök.

.....
aláírás

Játék az emésztés...



Pankreoflat[®]
drázséval

Bővebb információért, kérjük, szíveskedjék társaságunkhoz fordulni!

SOLVAY PHARMA KFT.
1119 Budapest, Etele út 59-61.
Tel : 203-4289, 203-4297, 203-4305
Fax : 203-4322



**SOLVAY
PHARMA** Kft.

Kétféle kiszerelés
20 x, 50 x
Közgyógyellátottak
részére is rendelhető

Szív- és keringési betegségek

Hipertrófiás bal kamra-izomzat diasztolés működése és pitvari ritmuszavarok hipertóniabetegségben. Schamwell, C. M. és mtsai (Düsseldorfi Heinrich Heine Egyetem Belklinika és Poliklinika Kardiológiai, Pulmonológiai és Angiológiai Részlege): *Dtsch. med. Wschr.*, 1998, 123, 957.

Az intézetben 1995. július és 1997. október között 709 betegen történt invazív kardiológiai kivizsgálás. Ebből az anyagból választották ki azt a 112 negatív koronarográfiás beteget, akiknek legalább 6 hónapja volt esszenciális magasvérnyomás-betegségük és csupán Ca-antagonista vagy ACE-gátló monoterápiában részesültek. (A vizsgálandó csoportba való felvétel kizáró okai: antihipertenzív politerápia, diuretikus, béta-blokkoló, antiaritmiás és digitáliskezelés; NYHA III és IV szívélegtelenység, cor pulmonale, koszorúér-bántalom, szívbillentyű-betegség és pitvarremegés.) A kontrollcsoportot az az 51 egyén alkotta, akiknél a körülmény, a klinikai vizsgálat, a nyugalmi és a terheléses EKG alapján szívbetegség kizárható volt.

Az életkor középértéke $50 \pm 6,6$ év, az átlagvérnyomás $170 \pm$ volt, a 112 betegből 40 férfi és 72 nő.

Az összes betegnél a következő vizsgálatokat végezték: Funkcionális terheléses kapacitás (kivétel és értékelés NYHA szerint). Tünetlimitált ergometriás terhelés (AHA, 1995). 24 órás vérnyomásmérés (automata berendezéssel 20 percenként, a szisztolés és diasztolés átlagértékek feltüntetésével). 24 órás EKG-felvétel [az ES-ek óránkénti gyakoriságának kiírásával és a ritmuszavarok komplexitásának Lown szerinti megállapításával (besorolás: Lown I, II és IIIa; Lown IIIb, IVa és IVb; Lown V, intermittáló pitvarremegés)].

Az aritmia kockázatának megállapítása végett speciális EKG-apparátussal 15 mp-enként végeztek Simpson-féle késői potenciálemelést. Ez utóbbival párhuzamosan ugyancsak 15 mp-enként történt szívfrekvencia-variabilitás-meghatározás (Zehender). A bal kamra morfológiai muta-

tóit és diasztolés működésének paramétereit Doppler-echokardiográfiával határozták meg.

Ca-antagonista gyógyszert szedett a betegek 26%-a, ACE-gátlót 49%, mellékhatáspanaszok vagy betegség-belátás-hiány miatt 25%-uk nem vett be gyógyszert.

Bal kamra-hipertrófia 52%-ban volt kimutatható.

Az ergometriás fizikai terhelhetőség a nem bal kamra-hipertrófiás csoportban is beszűkült; a hipertrófiás esetekben a terhelhetőségromlás statisztikailag jelentős volt és szignifikáns összefüggést mutatott a diasztolés bal kamra-működés mutatóinak (izovolumetriás relaxációs idő: $r = -0,40$, $P < 0,001$; akcelerációs idő: $r = -0,21$, $P < 0,001$; koradiasztolés beáramlássebesség: $r = 0,33$, $p < 0,001$) romlásával.

A bal pitvarátmérő-megnagyobbodás szignifikáns volt bal kamra-hipertrófiánál; szintén lényeges összefüggést mutattak ki a balpitvar-átmérő-megnagyobbodása és a pitvararitmiák között ($r = 0,68$, $P < 0,001$).

A diasztolés bal kamra-működés szignifikáns romlását észlelték - a kontrollcsoporttal összehasonlítva - a bal kamra-hipertrófiás eseteknél, de a bal kamra-hipertrófia nélküli csoportban is.

Mind a balkamra-hipertrófiás, mind a balkamra-hipertrófia nélküli esetekben megfigyelhető volt a kóros késői potenciálok jelentős megszaporodása, a szívfrekvencia-variabilitás kifejezett csökkenése, valamint az enyhe, közepes fokú és súlyosabb komplex szupraventrikuláris ritmuszavarok százalékos előfordulásának növekedése ($P < 0,001$). Nem lehetett szignifikanciát kimutatni a kamrai ritmuszavarok vonatkozásában.

Szerzők felvetik annak lehetőségét, hogy a hipertóniabetegség megfelelő kezelésével, ill. az artériás vérnyomás adekvát szinten tartásával a diasztolés bal kamra-működés optimalizálódása, ezzel a bal pitvar tehermentesítése, így pedig a pitvari ritmuszavarok és a szíveredetű embóliás történések csökkentése érhető el. A feltevést további vizsgálatokkal kell igazolni.

Fischer Tamás dr.

Diabetológia

Az intenzív módon sulfonilureákkal vagy insulinnal kezelt 2. típusú diabeteses betegek vércukor kontrollja és a szövődmények rizikója, összehasonlítva a hagyományos kezelési formával (UKPDS 33). [UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group] Turner, R. (Diab. Res. Labor., Radcliffe Infirmary, Oxford OX2 6HE, United Kingdom): *Lancet*, 1998, 352, 837.

Az Egyesült Királyságban 1977-ben 2. típusú diabeteses betegeken elkezdett prospektív tanulmányt 1991-ben fejezték be átlagosan 10 éves nyomkövetés után. Az eredményeket részben a *Lancet* jelen számában, részben a *British Medical Journal*-ban (1998, 317, 703-713, illetve 713-720.) tették közzé és ugyanerről számoltak be Barcelonában az Európai Diabetes Társaság 1998. szeptemberi kongresszusán.

Eredetileg 5102, zömmel frissen felfedett 2. típusú diabeteses soroltak be 3 hónapos diétás kezelési formába s arra törekedtek, hogy a betegek éhomi vércukorszintje többszörösen elnőrizve ne haladja meg a 15 mmol/l értéket. Három hónap után a betegeket 2 csoportra osztották, az ebbe a hagyományos (csak diétával beállított) kezelési formába beállított betegek közül 1138 beteg kezelését folytatták így, 2729 beteget pedig intenzív kezelésbe vettek sulfonilurea készítményekkel vagy insulinnal (a cél az éhomi vércukorszint 6 mmol/l alatti megtartása volt). Az eredeti beteganyagból még kiválasztottak 342 túlsúlyos egyént, akiket metforminnal kezdtek kezelni. 1573 beteg részesült sulfonilurea (chlorpropamid, glibenclamid és glipizid) terápiában és 1156-nál kellett a 6 mmol/l alatti éhomi vércukorszintet insulinnal biztosítani (előbb ultralente HM, vagy humulin Zn, vagy isophane insulin, napi 14 E-nél nagyobb insulinigény esetén basis/bolus kombinált formában folytatva). Összesen 23 intézet vett részt ebben a nagyszabású kísérletben, közöttük voltak olyanok is, amelyek csak az utóbbi 10 évben léptek be. A normális és túlsúlyos betegek elkülönítése is csak a terápiás kísérlet második felében történt meg, ekkor azok a betegek is kaptak metformint, akiknek az említett sulfonilurea készítményekkel nem lehetett a kívánt

egyensúlyt tartani. A csak étrenddel kezelt, ún. hagyományos csoportból is kerültek át betegek az intenzív módon kezelt közé akkor, ha a diétás kezelés során 15 mmol/l-nél magasabb éhomi vércukorértéket mértek. Ugyancsak a 20 éves időszak második részében került sor 1148 hypertóniás beteg kaptoprillal vagy atenolollal való gyógykezelésének regisztrálására is és 1994-től kettős vak kísérletben 3 éven át acarbose terápiát is beiktattak. Minden beteg 3 havonta, vagy a kívánalomnak megfelelően sűrűbben került vizsgálatra, vérmin-tákat előbb sűrűbben, majd félévenként, később évenként vettek a szénhidrátháztartás pontos ellenőrzésére, továbbá a lipidháztartás vizsgálatára. Ezen kívül ellenőrizték a plazma creatininszintjét, továbbá az insulintükröt és insulinellenes antitesteket. Évente vizsgálták a vizeletbe kiválasztott albumint és kreatinint is. A betegek klinikai státusát 3 évenként kontrollálták, ekkor részletes EKG, ophthalmoscopia és biothesiométerrel ellenőrzött vizsgálat is történt neuropathia irányában.

Az egész prospektív tanulmány-nak az volt a célja, hogy a megfelelő szinten tartott vércukor csökkenté-e a diabeteses microvascularis szövőd-ményeket és van-e hatása a macrovascularis szövőd-mények felléptére. Ezt a kérdést részletesen ellenőrizték a hagyományos módon és a tablettákkal, illetve insulinnal kezelt ún. intenzív terápiás csoportokban.

Három összesített végpontot jelöltek ki annak megközelítésére, hogy a hagyományos és az intenzív kezelés között mennyire érvényesül a különbség: bármilyen diabeteses kapcsolatos esemény (hirtelen halál, hyper- vagy hypoglycaemia következtében létrejött halál, myocardialis infarctus fellépte, angina, szívelégtelenség, stroke, veseelégtelenség, végtagamputáció - 1 ujj eltávolítása is ide számít -, üvegtesti vérzés, photocoagulatiót igénylő retinopathia, vak-ság, cataractaműtét), diabeteses kapcsolatos halálozás (nagyjából az előbbi felsorolás első összetevői miatti), végül összmortalitás. Mindezeket túlmenően gondosan ellenőrizték a hypoglycaemiás epizódokat mindkét csoportban, valamint a testsúly alakulását is.

Az átlagosan 10 éves megfigyelés során az intenzív módon kezelt

HbA_{1c} értéke 7%-os volt a csak diétával kezelt csoport 7,9%-ával szemben. Az intenzív módon kezelt között (sulfonylureák és/vagy insulin) nem volt HbA_{1c}-szintben különbség. A két nagy kezelési csoportot tekintve az intenzív módon ellátottak között a diabetesre visszavezethető bármilyen szövőd-mény fellépte 12%-kal volt alacsonyabb, a diabeteses kapcsolatos halálozásra vonatkoztatottan 10%-kal és az összhálozás okait tekintve 6%-kal volt kevesebb a rizikó, mint a hagyományos módon kezelt között. A bármilyen diabeteses összefüggő végpont tekintetében a microvascularis szövőd-ményeket figyelembe véve 25%-os rizikócsökkenés volt megfigyelhető (ebben a retina photocoagulatio szükségessége is benne volt). Az intenzív módon kezelt alcsoportjaiban a 3 fő végpontot tekintve nem volt különbség.

A hypoglycaemiás epizódokra vonatkoztatva egyértelműnek tűnt, hogy a hagyományos módon kezelt között significansan kevesebb volt a hypoglycaemiás epizódok előfordulása, mégpedig a nagyobb epizódok évre lebontva 0,7%-ban fordultak elő, az intenzív módon kezelt között chlorpropamidosis csoportban 1%-ban, a glibenclamidosis betegekben 1,4%-ban és az insulinnal kezelt között 1,8%-ban. Az intenzív kezelés másik hátránya a testsúlyváltozásban nyilvánul meg, mégpedig ebben a csoportban significansan nagyobb volt a testsúly növekedése (legmagasabb - 4 kg - az insulinozottak között), mint a hagyományos módon kezelt között.

A tanulmányt 20 éven át folytatód és az eredményeket ellenőrző csoportnak a vizsgálatok lezárásával az volt a véleménye, hogy még további évek (legalább 5 év) szükségesek annak eldöntésére, hogy a tartósan jó vércukorkontroll lényegesen csökkenti-e elsősorban a fatális és nem fatális myocardialis infarctus előfordulását hosszú távon.

Iványi János dr.

Csökkent adrenalinválasz alvász alatti hypoglycaemiára. Jones, T. W. és mtsai (Dept. of Diabetes and Endocrinol., Princess Margaret Hospital for Children, Box D184, Perth, WA, 6001, Australia): N. Engl. J. Med., 1998, 338, 1657.

Diabeteses betegek hypoglycaemiái gyakran éjjel járnak súlyos tünetekkel, máskor tünetmentesen zajlanak le, de mindenképpen gondot jelentenek. Feltehetően ilyenkor az ellenregulációs hormonválasz sem megfelelő, erre utaló adatok azonban nem túlzottan bőségesek.

Az ausztráliai szerzőcsoport arra vállalkozott, hogy 8 serdülőkori 1. típusú diabeteses betegen hozzáillesztett kontrollokkal megvizsgálja, hogy alakul hypoglycaemia során a plazma cukorkoncentrációja akkor, amikor a diabeteses betegek napközben végig ébren vannak, amikor éjszaka sem alszanak és végül amikor éjszaka álmukban jelentkezik a hypoglycaemia. A kontrollgyógyéneken ugyanez a vizsgálat nappali ébrenléti és éjszakai alvász időszakában történt. A diabeteses betegek átlagos életkora 15±1 év, betegségük átlagos tartama 4±1 év volt, valamennyien naponta 2-szer kaptak insulint 1,2±0,5 E/kg/nap adagban, átlagos glycosylált Hb értékük 8,1±0,5% volt. A vizsgálat idején nem volt szénhidrát-anyagcseréjüket befolyásoló heveny megbetegedésük, testsúlyuk a kontrollokéval együtt normális volt. Valamennyi vizsgálat egyenlő plazma cukorkoncentrációját 5,0 és 6,0 mmol/l között stabilizálták, mielőtt a hypoglycaemiás fázis elérését megkezdték (2,8 mmol/l értéknél alább nem mentek, intravénás 20%-os glucose infúziójával kompenzálták a hypoglycaemiát). A hypoglycaemiás időszak előtt és alatt 60-60 percen keresztül nézték a plazma cukorszintjén kívül a szabad insulin, az adrenalin, a noradrenalin, a kortizol és a növekedési hormon szintjét, továbbá a glucagonszintet a kontrollokban.

A plazma cukor és szabad insulin koncentrációja mindegyik vizsgálati fázisban hasonlóan viselkedett. Ami a plazma catecholaminok válaszát illeti hypoglycaemiára, a diabeteses betegekben a hypoglycaemia alatt a kiindulási értékhez viszonyítva éjszakai ébrenlét során az adrenalin szint emelkedett (különösen a hypoglycaemia 40-60. percében), s ugyanilyen emelkedés volt a normál egyéneknben is. Viszont az alvász állapotban észlelt hypoglycaemia során az adrenalin szint sokkal kisebb, significansan alacsonyabb mértékben emelkedett az alapértéket és az ébrenléti állapotot tekintve. A noradrenalinválasz hasonló volt az adrenalinéhoz a diabeteses

betegesen (alvásban hypoglycaemia alatt csökkent). Ez a változás az egészséges kontrollokban nem jött létre. A plasma kortizolkoncentrációja alvás fázisában nem növekedett, a növekedési hormon szintje is csak diszkrét növekedést mutatott a diabetesekben és az egészségesekben is. Lényegében az egészségeseken is hasonló változásokat észleltek.

Az eredményekből az a következtetés vonható le, hogy hypoglycaemia során az ellenregulációs hormonok válasza alvásfázisban diabeteseseken és egészségeseken is egyformán rossz.

Iványi János dr.

Allergológia

Napi egyszeri mometasone furoate orrspray: egy új intranasalis glukokortikoid hatékonysága és biztonságossága allergiás rinitiszben. Davies, R. J. és Nelson, S. H.: *Clinical Therapeutics*, 1997, 19, No. 1.

A fent említett (MF) új intranasalis glukokortikoid a szezonális és perennialis rinitisz kezelésére, valamint a szezonális rinitisz megelőzésére szolgál. A szerzők több mint 20 klinikai vizsgálat eredményeit összegzik, melyet világszerte több mint 6000 beteg vizsgálatával nyertek. A MF erős in vitro és in vivo gyulladásgátló hatással, valamint gyors hatáskezdettel bír. A HPA tengelyre még az ajánlott napi dózis 20-szorosa sem gyakorolt mérhető hatást. Az orrnálkahártyát nem atrofizálja. A betegek és orvosok körében kedvező fogadtatás várható napi egyszeri használat, a gyors hatáskezdet és a készítmény nagyfokú biztonságosságának köszönhetően.

Az intranasalis glukokortikoidokat 1973-ban kezdték alkalmazni allergiás rinitisz kezelésére. A szteroidok lokálisan alkalmazva gyorsabban fejtik ki hatásukat és erős, lokalizált antiinflammatorikus hatásuk van.

Annak ellenére, hogy ilyen szteroidok nagy számban vannak kereskedelmi forgalomban, igény van olyan hatékony és új készítményekre, amelyeknek gyors hatáskezdetük van és nagyobb biztonsággal adhatók a betegeknek.

Ezeket az igényeket elégíti ki az intranasalis adott MF. A korai és késői gyulladáshoz adható

választ is kedvezően befolyásolta az MF az elvégzett klinikai és preklinikai vizsgálatok szerint. Régebben szintetizált szteroidoknál erősebben gátolta az interleukinok és a TNF α képződését és felszabadulását. MF-tal előkezelt betegek orrváladéka antigénhatás mellett is szignifikánsan kevesebb hisztamint, IL-6, IL8-at és eozinofil sejtet tartalmazott. A fentiekkel is magyarázható a gyors hatáskezdet, mely a betegek 28%-ánál 12 órán belül áll be. A preventíven adott MF szignifikánsan megemelte az allergiás szezon kezdete utáni tünetmentes napok számát. Perennialis rinitiszben alkalmazott, 3 hónapos kezelési (és vizsgálati) idő végén 1 hétel a kezelés abbahagyása után is szignifikánsan kevesebb tünetet észleltek, mint a placebo csoportnál.

A MF mellékhatásait és biztonságosságát 3100 betegen vizsgálták fázis II és fázis III vizsgálatokban. A MF által okozott mellékhatások gyakorisága megegyezett a placebóval kezelt csoportnál találtakal. A HPA tengely szuppresszióját sem egyszeri nagy dózisok, sem 5 héten át adott terápiás dózis mellett nem lehetett kimutatni. Az orrnálkahártyára gyakorolt hatását 69 perennialis rinitiszben betegen vizsgálták, akiket egy éven át naponta egyszer adott 200 μ g MF-tal kezelték. A nyálkahártya biopsziás anyagokban nem találtak atrófiára utaló jeleket, a gyulladáshoz besűrűsödés jelei csökkentek az epitheliumban és a lamina propria-ban.

Böszörményi Zsófia dr.

Tüdőgyógyászat

Pneumonitis influenza vaccinatió során. Johnston, S. D. és mtsai (Craigavon Area Hospital, Portadown, Észak-Írország): *Postgrad. Med. J.*, 1998, 74, 541.

Valószínűleg helyes az az álláspont, hogy a 65 év felettieket célszerű lenne évente influenza vaccinatióban részesíteni, bár van olyan nézet is, hogy erre csak a fokozott kockázattal bíróknak és az intézetben élőknek van szükségük. Magát a vaccinatiót ritkán követi komolyabb mellékhatás, ezért a szerzők indokoltnak tartják észlelésük ismertetését.

58 éves férfi betegük kórelőzményében – jobb oldali tüdőlebeány-eltávolítását megelőzően – 24 év alatti 27 idiopathiás légmell szerepel, valamint arthritis, szívinfartus és veseköveség. Friss panasza 1 hete kezdődtek: súlyvesztés, éjszakai izzadás és légzési nehézség. Felvétele előtt 10 nappal influenza vaccinatát kapott. Vizsgálattal 38,5 °C hőmérsékletet, centralis cyanosist, valamint dyspnoét észleltek, kóros mellkasi zöreje nélkül. Mind haemoglobinszintje, mind mennyiségi és minőségi vérképe, valamint elektrolitszintje normális volt, emelkedett urea értékkel (7,5 mmol/l). Ezenkívül alacsony volt az albumin (29 g/l) és az összfehérje szintje (55 g/l), emelkedett C-reactív protein értékkel (48,3 mg/l) és normális vérsajtsüllyedéssel (18 mm/h). Verőeres vérben hypoxiát észleltek (pO_2 : 9,0 kPa), normál szén-dioxid- és pH-érték mellett. Pajzsmirigyfunktio, latex, autoantitest- és immunglobulinszint normális volt. A mellkasi radiológiai vizsgálat a bal hilusból szét-sugárzó interstitialis árnyékozottságot mutatott, negatív EKG-, köpet- és vizeletlelet mellett. Kezelés: iv. cefotaxim, mely hatástalannak bizonyult. Az ekkor elvégzett ventilációs-perfúziós scan nem utalt pulmonalis embolisatio fennállására. 4 nappal később 100%-os oxigén adása mellett a hypoxia fokozódott (pO_2 : 7,7 kPa) s a mellkasi radiológiai kép is romlott. Ekkor napi 600 mg prednisolon adását kezdték el, melyre a beteg állapot drámai javulást mutatott: a nehézlégzés, láz, cyanosis megszűnt s 4 nap múlva a pO_2 érték 13,8 kPa-ra nőtt s a radiológiai árnyékok is szépen csökkentek s 2 hét múlva teljesen eltűntek a C-reactív proteinszint normalissá válásával. Ugyanakkor az enzimimmunoassay galambellenes antitesteket mutatott ki (IgG: 0,707 a 0,0–0,2 normálértékkel szemben), jól-lehet, madárcontactust ki lehetett zárni.

Az influenza vaccina hatásos az idősek és a fokozott kockázatúak ilyen irányú fertőzésének megelőzésében. A pneumonitis ismert szövődésénye a vaccinatióknak, de influenzaoltással kapcsolatban még bizonyított esetismertetés nem jelent meg. Az ismertetett esetben jelentkezett pneumonitis a III. típusú hypersensitiv reakción alapul, összekapcsolódva a tüdőben lerakódó immuncomp-

lexekkel. Az antigen a vaccinában levő pneumococcus polysaccharid capsula; ugyanakkor a galambellenes antitestek jelenléte a vaccinában nem significans.

Igaz, hogy a vaccinálás az időseken megelőzi az influenza kialakulását és javítja életkilátásukat s ezért várhatóan gyakoribb lesz alkalmazásuk, így a jövőben jellegzetes tünetek esetén gondolni kell a szerzők által leírt szövődmény lehetőségére is.

Major László dr.

Vírushepatitis

Az α -interferon kezelés HCV hepatitisben: a HLA fenotípus és a cirrhosis a klinikai lefolyás prediktív faktorai.

Almari, A. és mtsai (Clinical Laboratory and Pathology Dept., Dept. of Medicine, Gastroenterology, Hamad Medical Corporation, Doha, Qatar): *Human Immunology*, 1998, 58, 239.

A hepatitis C-vírussal fertőzöttek 80%-ában alakul ki krónikus hepatitis. Az α -interferon terápia számos betegben hatékonyan bizonyul a májenzimek normalizálását, a szöveti gyulladás mérséklését és a vírusreplikáció csökkenését tekintve. Sajnos a betegek kevesebb mint 20%-ában alakul ki hosszan tartó javulás. Szükség van azon betegek felismerésére, akik α -interferon kezelésre jól reagálnak, mivel a parenteralisan alkalmazott terápia növeli a mellékhatások számát és a kezelési költséget. Korábbi vizsgálatok mutattak rá arra, hogy bizonyos HCV altípusokkal történt fertőződés, az alacsony viraemia és a cirrhosis hiánya a responsivitási arányt növelő tényezők.

A szerzők a HLA-DR antigének és más lehetséges prediktív faktorok előfordulását vizsgálták HCV fertőzött egyiptomiakban, amely népcsoportban a HCV fertőzést hordozók száma igen magas. 55 HCV pozitív (RT+PCR), hat hónapon keresztül, heti három alkalommal 3 millió egység rekombináns α -interferonnal kezelt betegnél havonta követték az ALT értékét a kezelés alatt, illetve annak befejezte után 1 éven keresztül. 25 beteg jól reagált a kezelésre (responder), melyet a klinikai és a szövettani kép javulása igazolt. 30 beteg nonrespondernek bizonyult. Bizonyos

HLA-DR antigének gyakorisága különbözött a responder, illetve non-responder csoportban. A kezelésre jól reagáló egyénekben a HLA-DR 2 antigének gyakoribb, a HLA-DR 3 antigének ritkább előfordulását figyelték meg. A szerzők 10 lehetséges prediktív faktort (nem, kor, transzfúzió az anamnézisben, se ALT, HCV 1, illetve 2 típus, májhisztológia, schistosomiasis az anamnézisben, HBV coinfectio, HCV IgM+, HLA-DR 2 antigén jelenléte, HLA-DR 3 antigén hiánya) vizsgáltak statisztikai módszerek segítségével (egytenyezős, illetve soktenyezős regresszió analízis). Azok a faktorok, amelyek az egytenyezős regresszió analízisben szignifikánsnak bizonyultak (HBV coinfectio, cirrhosis hiánya, se ALT, HCV IgM+, HLA-DR 2+, HLA-DR 3) soktenyezős regresszió analízisnek vetették alá. A HLA-DR 2 antigének jelenléte, illetve a cirrhosis hiánya bizonyult a legjelentősebb, az α -interferon kezelésre adott reakciót meghatározó tényezőnek. A cirrhosisban nem szenvedő betegek responsivitási aránya 92% volt HLA-DR 2 jelenlétében és 54%-ra csökkent annak hiánya esetén. Cirrhotikus betegekben HLA-DR 2 jelenlétében 62%, illetve annak hiánya esetén 15% volt a responsivitási arány.

Az interferon kezelésre jól reagáló krónikus vírushepatitisek és bizonyos HLA antigének kapcsolata nagy gyakorlati jelentőséggel bír, amelynek nagyon sokáig nem szenteltek figyelmet. Először a HBV infekció esetén vetették fel a HLA rendszer szerepét. Olasz tanulmány a HLA-B 35 allél gyakoribb előfordulását találta α -interferon kezelésre reagáló, HBV eredetű krónikus hepatitisben szenvedő gyerekekben. Jelen tanulmány szerzői a HLA-DR 2 antigéneket prediktív faktoroknak tekintik. Eredményeiket egy magyar vizsgálat is alátámasztja, ahol a HLA-A1, B8 és DR3 antigének a responsivitas meghatározó tényezőinek bizonyultak. Egy újabb tanulmány szerint a HLA-DR 2 antigén jelenléte természetes védelmet jelent a vértranszfúziót követő HCV fertőzésekkel szemben. Megjegyzendő azonban, hogy az α -interferon kezelésre adott válasz nemcsak a beteg fenotípusától, hanem etnikai hovatartozásától, illetve a fertőzést okozó HCV genotípusától is függ.

Hagymási Krisztina dr.

Hepatitis C infekcióhoz társuló Guillain-Barré-szindróma. Lacaille, F. és mtsai (Dept. of Paediatrics, Hospital des Enfants, Malades, Paris, France): *Liver*, 1998, 18, 49.

Hepatitis C fertőzésekhez gyakran társulnak immunológiai megbetegedések, mint cryoglobulinaemia, glomerulonephritis vagy porphyria cutanea tarda. Beszámoltak autoantitestek jelenlétéről HCV fertőzésben szenvedő betegek szérumban, de a hepatitis C és az immunbetegségek kapcsolata a mai napig tisztázatlan.

A szerzők két, krónikus HCV fertőzésben szenvedő beteget ismertettek, akiknél Guillain-Barré-szindróma tünetei jelentkeztek. A Guillain-Barré-szindróma – acut idiopathiás polyneuropathia – feltehetően T-sejt mediálta immunológiai kóroki polyneuropathia.

1. 51 éves férfi beteg, akinek anamnézisében vértranszfúzió szerepelt, végtagjaiban jelentkező paraesthesia, gyengeség miatt került felvételre. A májenzim értékek emelkedettek voltak, szérumban HCV antitest volt kimutatható. A liquorban a betegség-re jellemző sejt/fehérje disszociációt nem lehetett megtalálni. A májbiopszia krónikus aktív hepatitis képét mutatta. Valószínű, hogy a HCV infekció relapsusa triggerelte a neurológiai tünetek kialakulását.

2. A β -thalassaemiában szenvedő fiatal nőbeteg többször részesült transzfúzióban. 15 éves korában diagnosztizálták nonA-nonB hepatitisét, amelyhez később HBV coinfectio is társult és amely miatt interferon terápiaiban is részesült. Szérumban autoantitestek voltak kimutathatók. Később thyreoiditise és hypothyreosisa alakult ki. Két évvel az interferon terápia után motoros, illetve enyhe szenzoros tünetekkel jelentkezett Guillain-Barré-szindrómája. A liquorban normális sejtszám mellett emelkedett fehérjeteralom volt kimutatható. Tünetei immunglobulin adására, plasmapheresis hatására megszűntek, a laboratóriumi paraméterek normalizálódtak.

Először 1929-ben számoltak be akut hepatitishez társuló Guillain-Barré-szindrómáról. Azóta számos esetet írtak le, ahol sárgasággal járó vagy aszimptomatikus májgyulladás-hoz társulva Guillain-Barré-szindróma lépett fel. A kórokozók: HAV,

HBV, CMV, EBV és az akkor még nonA–nonB vírusok voltak. A hepatitis A vagy B infekcióhoz társult Guillain–Barré-szindróma az akut hepatitis késői ictericus, illetve a korai reconvalescens szakában jelentkezett. A feltehetően autoimmun eredetű polyneuropathia 10%-ban sebészeti beavatkozások után lépett fel, amely szintén hepatitis C kóroki szerepét vetette fel.

Lehetséges, hogy HBV fertőzésekhez társuló Guillain–Barré-szindrómához hasonlóan, HCV proteinek tartalmazó immunkomplexek felelősek a neurológiai tünetekért, melyet az aspecifikus terápiára (immunglobulin, plasmapheresis) adott javulás is alátámaszt.

Bár a szerzőknek a hepatitis C és a Guillain–Barré-szindróma között fennálló oki összefüggést nem sikerült alátámasztani, az acut idiopathiás polyneuropathiát a HCV fertőzésekhez társuló állapotok közé ajánlott sorolnunk.

Hagymási Krisztina dr.

Véralvadás, thrombosis

19 éves beteg generalizált görcsrel és visszatérő thrombosisal heparin kezelés alatt. Wagner, A. D. és mtsai (Medizinische Klinik, Klinik für Neurologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim): Internist, 1998, 39, 766.

19 éves betegnél először lépett fel generalizált agyi görcsroham. A nyelvért nem harapta meg. Az előző héten teljesen jóllét közben mindkétoldalt megfájdult a feje. Anyai nagypjának 65 éves korában alszárvéna-thrombosisa volt.

A jó általános állapotban lévő beteg térben és időben tájékozatlan. A bel- és ideggyógyászati vizsgálatok eltérést nem találtak. A CT a koponyában bifrontális subcorticalis vérzéseket mutatott. Az agyat ellátó erek angiographiája a sinus sagittalisban kontrasztanyag-megtörést jelezett. A kóros haemostaseológiai leletei: Protein C-aktivitás 50% (norm. 70–120), szabad protein S 23% (norm. 31–47). Az előzetes diagnózis: sinus vena thrombosis. Protein C-hiány.

A beteg heparint és phenytoint kapott teljes adagban, és 8 nap múlva az intenzívorról a normál osztályra kerülhetett.

Kezdetben felmerült a sinus cavernosus fistulájának a gyanúja, ezért a 26. nap újabb angiographiát végeztek a bal arteria femoralison át. 8 óra múlva hirtelen fájdalmak léptek fel a bal lábszárban és a hasban. A bal alsó végtag a lágyéktól distalisán sápadt, hűvös, a pulzusa nem tapintható. A Doppler-sonographia a lágyékszalag alatt az arteria femoralis elzáródását, a hasi CT a bal vese infarktuszát mutatta.

Műtéttel 80 cm hosszú thrombust távolítottak el. Két nap múlva thrombocytopeniát észleltek, de a következő napokban a heparin kezelés folytatása közben emelkedett a vérlemezkek száma.

Egy nappal a centrális vénakáternek a bal vena basilicából történő eltávolítása után a bal felsővégtag fájdalmasan megduzzadt és livid lett. A duplex sonographia a bal kar vénák teljes thromboticus elzáródását állapította meg.

Myeloproliferatív betegségek, tumor és antiphospholipid-syndroma kizárása után a heparin-indukálta thrombocytáktól pozitív teszt eredményt adott. Ezek után a végleges diagnózis: sinus vena thrombosis és protein C-hiány alapbetegség mellett kialakult heparin indukálta thromboticus elzáródás az arteria femoralisban, bal vese-infarktus és a bal kar pangásos syndromája (Paget-von Schroetter-syndroma).

A heparin indukálta thrombocytopenia gyanújakor elhagyták a heparint, és az antikoaguláns kezelést hirudinnal folytatták. Eközben teljesen megszűnt a beteg fájdalma, és a thrombocyták száma emelkedett. A klinikai stabilizálódás után fokozatosan orális phenprocoumon antikoagulánsra tértek át. A beteg jól érezte magát, és neurológiai tünetek nélkül hagyta el az intézetet. Nem sokkal később a beteg anyjánál is sinus vena thrombosisot találtak.

A thrombophilia leggyakoribb kiváltói: örökölt APC-resistentia, protein C-, protein S- és AT III-hiány. Szerzett okok: malignoma, myeloproliferatív betegségek, vasculitisek, gyógyszerek, pl. heparin indukálta thrombocytopenia, orális kontraceptívum. A thrombosis több rizikótényező összetalálkozásakor alakul ki.

Protein C: A véralvadás legfontosabb endogen inhibitorai az AT III/heparansulfat és a protein C/protein S rendszer. A protein C thrombinhoz és thrombomodulinhoz kötve aktiválódik és a protein S közreműködésével inaktiválja az Va és a VIIa faktort. A protein C-hiány autosomalisan öröklődő thrombosis-hajlam.

A heparin indukálta II típusú thrombocytopenia a heparin-therapia életveszélyes szövődménye, amely tipikusan az 5. és 14. nap között lép fel artériás és vénás érelzáródásokkal. Immunmechanizmus útján a thrombocyták száma a kiindulási érték fele alá esik.

Betegünknel a vérlemezkek számának a változása két szempontból szokatlan. 1. A thrombocyták száma a 16. nap után csökkent. Elképzelhető, hogy az immunizálódás már korábban megtörtént, de a klinikai megjelenést csak egy későbbi rizikófaktor váltotta ki. 2. A thrombocytopenia és thromboticus érelzáródás fellépése után is folytatott heparin kezelés ellenére a vérlemezkek száma ismét emelkedett.

Esetünkben a heparin indukálta thrombosis az arteria femoralis punkciójával, ill. központi vénás katéter behelyezésével végrehajtott angiographia előzte meg. Mind a punkció, mind a katéter bevezetése thrombosisra hajlamosító tényező.

Kollár Lajos dr.

Termékenység, meddőség

Louise Brown 20 éves. Sexualmedicin, 1998, 20, 221.

Az első lombik-baby 20 évvel ezelőtt született és az Organon cég e jubileum alkalmával Londonban egy tudományos ülést rendezett és „Le” jelzéssel jelent meg erről egy beszámoló.

Az IVF technika „atyái” az azóta elhunyt Petrick Stetoe (nőgyógyász) és Robert Edwards (élettanász) voltak.

Európa nyugati részén a megszületett gyermekek 1–1,5%-a lombik-baby volt s azóta sokat fejlődött a technika (ICSI stb.). A legtöbb problémát az okozza, hogy nehéz még ma is kiszámítani, hogy mikor van az ovuláció, bezeg a Holdon már sétálni

tudunk. Úgy tudjuk ma, hogy az ovuláció napján a tüszőrepedés pillanata du. 4 órakor van legtöbbször.

Ma már kb. 300 000 lombik-baby él.

Aszódi Imre dr.

Neurológia

Intramuscularis β -1a interferon alkalmazása a betegség progressziójának befolyásolására relaptáló sclerosis multiplex esetén. Jacobs, L. D. (William C. Baird Multiple Sclerosis Research Center, Millard Fillmore Health System, and the Department of Neurology, The Buffalo General Hospital, Buffalo, USA) és mtsai (The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group): *Annals of Neurology*, 1996, 39, 285.

A relaptáló sclerosis multiplex (SM) standard terápiája tüneti kezeléssel és az exacerbációk (schubok) corticosteroid terápiájából áll. Az intrathecalisan alkalmazott természetes β -interferon és a szisztémásan adott recombinans β -1b interferon csökkenti ugyan a schub frekvenciát, de nem a mozgáskorlátozottság fokozatos kialakulását, mely a SM-es beteg életét leginkább érintő tényező. Az alább ismertetendő tanulmányt azért tervezték, hogy megállapítsák, vajon a szisztémásan adott β -1a interferon képes-e lassítani az irreverzibilis neurológiai károsodás progresszióját, mely a relaptáló SM velejárója.

Kettős vak, placebokontrollált, randomizált, prospektív vizsgálat keretében 301 relaptáló (schubokban zajló) SM-es beteget vontak a vizsgálatba. A betegek a Poser-féle kritériumok szerinti, legalább egy éve diagnosztizált határozott SM-esek voltak. A megelőző 3 évben legalább 2 exacerbációval (schubbal), az EDSS (Expanded Disability Status Scale – a SM-es betegek neurológiai érintettségét meghatározó, 0–10 között 0,5 pontonként emelkedő skála, ahol 0 a negatív státust, 10 pedig a SM miatt bekövetkező halált jelöli) skálán 1,0 és 3,5 közötti értékkel (nem súlyos neurológiai károsodottság, járóképes, önálló), 18–55 évesek. Az USA Nemzeti Egészségügyi Hivatala (NIH) felügyelte a vizsgálatot és részt vett annak értékelésében.

143 beteg placebót kapott, 158 beteg heti egyszeri, 6 millió nemzetközi egység (IU), intramuscularisan adott recombinans β -1a interferont (AVONEX, Biogen, USA). A mellékhatások kivédésére 650 mg Acetaminophent kaptak a betegek az injekciót megelőzően és az azt követő 24 órában.

A klinikai vizsgálat elsődleges célja annak megállapítása volt, hogy a tartósan (min. 6 hónap) megmaradó, legalább 1,0 pontos EDSS emelkedésig eltelt időt (tehát a betegség progressziója kialakulásának idejét – time to onset of sustained worsening in disability) megnyújtja-e az adott kezelés. A másodlagos cél annak megállapítása volt, hogy mennyivel csökken az éves schub ráta, ill. az agyi MRI vizsgálattal észlelhető elváltozások száma és kiterjedése.

Eredmények: A placebóval és az aktív hatóanyaggal kezelt két betegcsoport a vizsgálat szempontjából fontos jellemzői (nem, kor, dg-tól eltelt idő, kezelés előtti éves schub ráta, kezelés előtti EDSS érték) között statisztikailag nem volt különbség. A mozgáskorlátozottság tartós progressziójának kialakulásáig eltelt idő a β -1a interferonnal kezelt csoportban szignifikánsan hosszabb volt, mint a placebóval kezeltéknél ($p = 0,02$). A legalább 104 hétig kezelt esetekben a placebo csoportban azon betegek aránya, akik betegsége a fenti meghatározás szerint progrediált 33,3%, a β -1a interferonnal kezelt csoportban 21,2% volt.

Azon β -1a interferon kezelt betegek, akik legalább 104 hétig kapták a kezelést, szignifikánsan magasabb volt a placebót kapók között, mint a β -1a interferonnal kezelték között ($p = 0,03$). Több mint kétszer annyi placebokezelt szenvedett el legalább 3 schubot 104 hét alatt, mint β -1a interferon kezelt. A legalább 104 heti kezelést kaptak között a placebo csoportban az éves schub ráta 0,90 volt, míg a β -1a interferonnal kezelt csoportban 0,61 ($p = 0,002$).

Az MRI vizsgálatokkal észlelt elváltozások száma és mérete szintén jelentősen kedvezőbb volt a β -1a interferonnal kezelt csoportban, mint a placebóval kezelték között.

A vizsgálat 6., 52. és 104. hetében a vizsgálatban részt vevő valamennyi személy kérdőívet töltött ki arra vonatkozóan, hogy melyik beteg kap

placebót, ill. aktív hatóanyagot. A lehetséges válaszok „interferon béta”, „placebo” vagy „nem tudom” voltak. A vizsgálatot végzők (vizsgáló neurológus, kezelő neurológus, radiológus stb.) 99%-ban nem tudták a „helyes” választ. A β -1a interferont kapó betegeknek is több mint fele rosszul tippelt, vagy a „nem tudom” választ adta.

A hatodik héten helyesen tippelt 68, β -1a interferon kezelésben részesült beteg közül 21% progrediált, a 87 „nem tudom” választ adó vagy helytelenül tippelt β -1a interferon csoportban lévő beteg 11%-a progrediált. A fentiek ellene szólnak annak, hogy a betegek kitalálhatták a kapott szer valódi természetét és ez a progressziós ráta (a progrediáló betegek aránya) csökkenése felé tolt volna el a vizsgálat eredményét.

A β -1a interferon terápia jól tolerálható, a betegek 93%-a a tervezett szerint fejezte be a vizsgálatot. A leggyakoribb mellékhatások a következők voltak (csak azok kerülnek felsorolásra, amelyek az aktív hatóanyaggal kezelték között statisztikailag szignifikánsan gyakrabban fordultak elő): „influenzaszerű tünetek” (61%), izomfájdalom (34%), láz (23%), hidegrázás (21%). Nem észleltek májenzim-emelkedést, leukopeniát, thrombocytopeniát. Nem tapasztaltak a két csoport között különbséget a depresszióban szenvedők arányában és ennek súlyosságában sem. Az interferonnal kezelt csoportban nem volt olyan beteg, aki suicidiumot kísérelt volna meg. A heti egyszer adott intramuscularis injekciónak nem volt lokális szövődménye.

A korábbi, más készítménnyel (β -1b interferon) végzett klinikai vizsgálatok demonstrálták a szisztémásan adott β interferonok relapsus(schub)-rátát csökkentő hatását. Azonban ezekben a vizsgálatokban nem igazolódott olyan hatás, ami a mozgáskorlátozottság kialakulásának késleltetését eredményezte volna. A fentebb ismertetett tanulmány igazolta, hogy a β -1a interferon kezelés szignifikánsan lassítja a mozgáskorlátozottság progresszióját, mely a relaptáló sclerosis multiplex természetes lefolyásának jellemzője. Továbbá csökkenti a schubok frekvenciáját és a betegség MRI-vel vizsgálható aktivitását.

[Ref.: A fent ismertetett közlemény alapjául szolgáló klinikai III. fázisú

vizsgálat eredményeképpen az USA Élelmiszer és Gyógyszer Hivatala (FDA) 1996-ban engedélyezte az AVONEX (IFN β -1a) alkalmazását, az Európai Unió azonos szervezete 1997-ben. Magyarországon az OGYI 1998. júniusban törzskönyvezte a gyógyszert.]

Vattay Gábor dr.

A β -1a interferon hatása a relaptáló sclerosis multiplexes betegek neurológiai károsodottságának kialakulására. Rudick, R. A. és mtsai (Mellen Center for Multiple Sclerosis Treatment and Research, Department of Neurology, The Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, OH, USA): Neurology, 1997, 49, 358.

A relaptáló sclerosis multiplexben szenvedő betegek, heti egyszeri, intramuscularis β -1a interferon (IFN β -1a, AVONEX) kezelésével végzett III. fázisú klinikai vizsgálat igazolta, hogy az IFN β -1a kezelésben részesültek szignifikánsan kisebb neurológiai károsodást szenvedtek el, mint a placebo kezelésben részesültek. A vizsgálat elsődleges célja volt megállapítani a kezelés megkezdésétől a neurológiai károsodás progressziójáig eltelt idő hosszát. A progressziót, mint a betegek alap (kezelés kezdetekor megállapított) EDSS pontszámának 1,0 értékkel való növekedéseként definiálták, mely legalább 6 hónapig fennáll. (EDSS: Expanded Disability Status Scale – a SM-es betegek neurológiai érintettségét meghatározó, 0–10 között 0,5 pontonként emelkedő skála, ahol 0 a negatív státust, 10 pedig a SM miatt bekövetkező halált jelöli.) A progresszió fenti definíciója a vizsgálok korábbi egyetértésén alapult, mivel az 1,0 pont romlás (azaz emelkedés) az EDSS-ben, klinikai jelentőséggel bír, megbízhatóan mérhető és ilyen súlyosságú romlás, mely több mint 6 hónapig fennáll, csak nagyon ritkán javul spontán. Az alább ismertetendő közleményben tovább elemezték a tanulmány eredményét a következő célok miatt: (1) meghatározni, hogy a neurológiai károsodásra kifejtett és a vizsgálatban észlelt jótékony hatás függ-e a károsodás progressziójának fentebb ismertetett definíciójától; (2) meghatározni az EDSS-re kifejtett jótékony hatás

nagyságát és klinikai jelentőségét és (3) vizsgálni annak lehetőségét, hogy egyes demográfiai jellemzők, ill. a betegség jellemzői befolyásolták-e a betegség progresszióját és erősítették vagy gyengítették a kezelési karba (ti. IFN β -1a vagy placebo) történő besorolás hatását a végső eredményre.

A fenti célok vizsgálatára ún. post hoc analízist végeztek. Ennek eredménye a következő volt.

Ad (1): A mozgáskorlátozottság progressziójának a klinikai vizsgálatban használt definícióját ($\geq 1,0$ EDSS pont ≥ 6 hónapig) alkalmazva az adatok elemzése azt mutatta, hogy a placebo csoportban 34,9% volt a progrediáló betegek aránya, az IFN β -1a csoportban 21,9%. Ez 37%-os csökkenést jelent a progressziót mutató betegek arányában. Ha „szigorúbb” feltételek között vizsgálták ugyanazokat az adatokat, azaz 1,0 pontnyi rosszabbodás az EDSS-ben, de ezt 1 évig fenntartva (az eredeti 6 hónap helyett), szintén szignifikáns volt az IFN β -1a jótékony hatása. A két éves kezelés végén ez utóbbi, „szigorúbb” definíciót alkalmazva, az IFN β -1a csoportban 61%-kal volt kevesebb a progrediáló beteg, mint a placebo csoportban. Ha azt vették, hogy 2,0 pontnyi EDSS emelkedés 6 hónapig fenntartva legyen a progresszió kritériuma, akkor 67%-kal kevesebb progrediáló beteget kaptak az IFN β -1a csoportban a placebo csoport betegeivel összehasonlítva.

Ad (2): Az EDSS 4,0 pontértéket a placebo csoport betegeinek 14%-a, az IFN β -1a csoport 5%-a érte el. Az EDSS 6,0 pontértéket a placebo kar betegeinek 7%-a, az IFN β -1a kar betegeinek 1%-a érte el. Mindkét különbség statisztikailag szignifikáns. A 4,0 és 6,0 pontértékek ún. mérőföldkő értékek a sclerosis multiplexes betegek mozgáskorlátozottságában. A 4,0 érték azt jelenti, hogy a beteg a vizsgált functionális rendszerek (pyramis, cerebelláris, agytörzsi, szenzoros, bél/hólyag, vizuális, cerebrális) valamelyikében súlyosan károsodott. A 6,0 EDSS pontérték azt jelenti, hogy a beteg a járáshoz valamilyen segédeszközt kénytelen használni.

Ad (3): A betegcsoportok demográfiai jellemzőit (kor, nem, dg-tól eltelt idő stb.), ill. bizonyos, a betegség súlyosságát jellemző vizsgálati eredményeket (schub ráta, alap EDSS érték) elemezték abból a szempontból, hogy van-e prognosztikai jelen-

tőségük a betegség progressziója szempontjából. Ez az analízis azt az eredményt adta, hogy a kezelés típusa (ti. IFN β -1a vagy placebo) volt a legszignifikánsabb prediktív faktor a betegség progressziója szempontjából.

Vattay Gábor dr.

A terhesség hatása a sclerosis multiplex relapsusainak gyakoriságára. Confavreux, C., Hutchinson, M., Hours, M. M. és mtsai (EDMUS Coordinating Center, Hôpital de l'Antiquaille, 1 me de l'Antiquaille, 69321 Lyons, CEDEX 05, Franciaország): N. Eng. J. Med., 1998, 339, 285.

A sclerosis multiplex élettartam prevalenciája kb. 1 % és annak ellenére, hogy fiatal nőknél viszonylag gyakran fordul elő, a terhesség hatása a betegség lefolyására nem kellően tisztázott. Általános volt az a feltetelezés, hogy terhesség alatt csökken a relapszusok száma, majd a szülés utáni időszakban emelkedik, de részletes többcentrumos vizsgálat Európában első ízben csupán 1993–1996 között történt, az ún. PRIMIS (Pregnancy in Multiple Sclerosis) study. A cikk e vizsgálat eredményeit közli.

254 bizonyította sclerosis multiplexben szenvedő nő sorozatvizsgálata történt, egyrészt a terhességet megelőző évben, majd a terhesség alatt és ezt követően egy évig. Regisztrálták a szülés körülményeit (esetleges komplikációkat, az analgésia formáját, a szoptatás körülményeit), valamint neurológiai szempontból az SM lefolyását, a relapszusok számát és a neurológiai deficit fokát, végül az esetleges kezelés mibenlétét. A cikk során összesen 227 terhesség, ill. szülés adatait elemzik.

Relapszusok. A relapszus-rátát a terhességet megelőző évben, a terhesség alatt és a szülés utáni évben háromhavi bontásban elemezték. A terhesség előtti évben az összes relapszusok száma 164 volt (relapszus ráta 0,7). A terhesség első két trimeszterében a relapszus ráta kissé alacsonyabb volt (0,5, 0,6) és a harmadik trimeszterben jelentősen csökkent (0,2). Döntően ezen legutolsó periódusnak köszönhetően a terhesség alatti összes relapszusok száma 71-re csökkent. A szülést követő első 3 hó-

napban a relapszus arány magasabb volt (1,2) és magasabb volt még a második és harmadik negyedévben is (0,9), majd a negyedik negyedévben 0,6-ra csökkent. A szülést követő évben az összes relapszusok száma 193 volt.

A teljes 33 hónapos vizsgálati periódus értékelése azt mutatta, hogy a relapszus veszélyét nem fokozta a szülés során alkalmazott analgészia formája és a szoptatás ténye, mi több, azok az anyák, akik szoptatták gyermekeiket, szignifikánsan kevesebb relapszust szenvedtek el, mint azok, akik valamilyen ok miatt nem szoptattak.

Funkciókárosodás. A teljes vizsgálati periódusban a Kurtzke-f pontozóskála a neurológiai tünetek folyamatos romlását mutatta (a 33. hónap végére az átlagos progresszió 0,7 volt). Ez az érték stabilnak bizonyult a teljes anyag vonatkozásában, amelyet sem a szülésnél alkalmazott analgészia, sem a szoptatás (ill. nem szoptatás) nem befolyásolt.

Korábbi vizsgálatok kimutatták, hogy fiatal, sclerosis multiplexben szenvedő nők átlagos relapszus rátája 0,5 évenként. Annak ellenére, hogy a relapszus arány a vizsgálati periódus bizonyos szakaszaiban megnőtt, a Kurtzke-f pontozóskálával észlelt funkciócsökkenés a nem terhes populációval közel egyezőnek mutatkozott. Sem az epidurális analgészia, sem a szoptatás ténye nem fokozta a funkciókárosodás mértékét és a relapszus rizikót, sőt a terhesség alatti relapszus arány csökkenés kifejezettebb volt, mint bármely eddigi terápia hatása. A jelenségnek feltehetően immunológiai háttere van; úgy tűnik, hogy a terhesség a szervezetet a sejtmediált immunitás irányából a humorális immunitás irányába tolja el. (Ennek oka, hogy a foetoplacentaris egység olyan cytokint szekretál, amely csökkenti az anyai celluláris immunitást; ezért tolerálja az anyai szervezet a foetust.) Ez a magyarázata a terhesség végén bekövetkező jelentős relapszus csökkenésnek. A szülés után a celluláris immunitás átmenetileg fokozódik (e periódusban valamennyi autoimmun folyamat relapszus gyakorisága megnő), majd néhány hónap múlva visszaáll az eredeti egyensúly.

Jelen multicentrikus vizsgálat egyértelműen igazolta, hogy a terhesség és szülés nincs lényeges negatív

hatással a sclerosis multiplex subjainak számára és a progresszió mértékére.

Faragó András dr.

Szemészet

Világmértű kezdeményezés a gyógyítható vakág megszüntetésére. Thylefors, B. (WHO, Avenue Appia, CH-1211, Geneva 27., Svájc): AJO, 1998, 125, 90.

Világszerte legalább 38 millió ember vak és további 110 millió súlyosan látáskárosodott. Ez a szám napról napra növekszik, mivel a népesség száma és életkora egyre nő. A vakok közül 16 millió operálható szürkehályog miatt nem lát, 5,6 millió a trachoma miatti vakok száma, 5,2 millió a zöldhályog miatti vak ember, az 1,5 millió vak gyermek többsége xerophthalmiás, 290 000 afrikai az onchocerciasis miatt veszítette el szeme világát és további 10 millió ember krónikus anyagcsere- vagy degeneratív betegségek következtében nem lát. A vakok 90%-a fejlődött országban él és az összes vakág kétharmada megelőzhető vagy gyógyítható. Évente 7 millió az újonnan megvakultak száma. Amennyiben komolyabb beavatkozás nem történik, akkor 2020-ra a vakok száma megkétszereződik. Ebben az ügyben ténykedik az Egészségügyi Világszervezet (WHO) illetékes bizottsága is (ennek vezetője a cikk szerzője) további nem állami szervezetekkel együtt, amelyek elhatározták, hogy 2020-ra a kezelhető vakágot igyekeznek megszüntetni.

1. **Katarakta:** Jelenleg évente 7 millió szürkehályog-ellenes műtét történik világszerte, de további 16 millió műtetre lenne szükség. 2020-ig a szürkehályog ellenes műtétek éves számát 32 millióra kellene növelni. Ezzel egyidejűleg a kataraktaműtétek során a lencsebeültetések számát is a jelenlegi 50%-ról a lehető legtöbbször kell emelni. Mindehhez szükséges, hogy a fejlődő országokban növekedjen az operáló szemorvosok és a műtéti lehetőségek száma, továbbá javuljon a műtéti eszközellátás.

2. **Trachoma:** Világszerte 146 millió az aktív, gyulladással járó trachomás betegek száma, akik mindegyikét kezelni kellene ahhoz, hogy ne alakuljon ki

náluk vakágot előidéző szövődmény. Ezek között 10 millióra tehető a műtetre szoruló trichiasisos beteg. A trachomaellenes globális stratégia a trichiasis sebészete, antibiotikumok, az arc tisztasága és a környezeti higiénia javítása. Az egészségügyi ellátáshoz társulni kellene magatartásbeli és környezeti változásoknak is.

3. **Onchocerciasis:** Ezt a betegséget hatásos programokkal szinte teljesen sikerült már legyőzni. Jelenleg is folyik még az APOC (African Programme for Onchocerciasis Control), amely például ingyenesen osztja az e betegséggel szembeni gyógyszert, az ivermectint.

4. **Gyermekkori vakág:** A gyermekek vakágát a legváltozatosabb betegségek idézik elő. Ezek közül a világméretű akciókat illetően előnyben részesültek a következők: xerophthalmia/himlő, ophthalmia neonatorum, sérülések, veleszületett szürkehályog és zöldhályog, valamint a retinopathia prematorum. Ebből a xerophthalmiát már gyakorlatilag megszüntették és a himlőellenes immunizáció nagy haladást ért el. További világméretű akciók szükségessé válnak a veleszületett katarakta és glaukoma kezelésére, valamint a retinopathia irányába történő szűrésekre.

5. **A szem fénytörési hibái:** Rendkívül nagy az igény világszerte a refrakciós eltérések korrekciójára. A jelenlegi helyzet javítására szükség van a népesség, így a gyermekek szűrésére, valamint a helyben gyártott olcsó szemüvegekre.

6. **A látáskárosodottak gondozása:** A gondozásra szoruló vakok és súlyosan látáskárosodottak száma világszerte eléri a 35 milliót. Ezek megfelelő ellátásához szükség van optikai eszközökre, pszichoszociális támogatásra, a tájékozódás gyakorlására és a betegek napi aktivitásának megszervezésére. A világméretű akció megvalósításához szükség van a szakmunkások (szemorvosok, közép szintű szakemberek, nővérek, optikusok) számának növelésére és alap-, valamint rendszeres továbbképzésére is. Szükséges továbbá a helyi technológia és infrastruktúra feljavítása. Jelenleg a világ mindössze 75 millió dollárt fordít évente a kezelhető és megelőzhető vakág megszüntetésére, amihez évente még legalább 100 millió dollár lenne szükséges. Ennek

az összegnek a 75%-át a szürkehályog-ellenes műtétekre, míg további 20%-át a trachoma kezelésére fordítják. Ebben a költségvetésben még nincs benne a glaucoma szűrése és kezelése, a diabéteszes retinopathia kezelése, a szemészeti lepra gyógyítása és a sérülések ellátása.

Ezt a cikket a WHO illetékes bizottságának vezetője írta, aki felhív mindenkit, hogy ereje szerint támogassa a fentebb leírt törekvéseket.

Dervaderics János dr.

Urológia

Hogyan növeli a szabad PSA százalékos változása a prostatarák és a prostatahypertrophia differenciáldiagnosztikájának pontosságát. Prospektív multicentrikus klinikai vizsgálat. Catalona, W. J. és mtsai (Division of Urologic Surgery, Dept. of Surgery, Washington University, School of Medicine, 4960 Children's Pl., St. Louis, MO 63110, USA): JAMA, 1998, 279, 1542.

A szabad PSA (prostataspecifikus antigén) és a total PSA hányadosa a legújabban alkalmazott klinikai érték, mely a PC (prostate carcinoma) és a BPH (jóindulatú prostatahypertrophia) differenciáldiagnosztikájában használatos. Pontosán még nem ismeretes, hogy PC esetén a szabad PSA aránya miért csökken. Ha a szabad PSA és total PSA hányados 0,25 alá csökken, akkor már feltétlenül PC-re kell gondolnunk. Az elvégzett, ilyen értelemben célzott biopsziák 95%-ban alátámasztják a diagnózist. 1994. júliustól–1995. decemberig 7 USA klinikai centrumban összehangolt prospektív vak tanulmányt végeztek. Összesen 773 férfit vizsgáltak (86% fehér, 9% afrikai, 3% spanyol, 2% ázsiai amerikai volt). A betegek 50–75 év közöttiek voltak, az átlagéletkor 64 év volt. A rectalis tapintás mellett a PSA értékek 4,0–10,0 ng/l között váltakoztak. Ebben a korosztályban és ilyen PSA érték mellett azt találták, hogy a betegek 25%-a prostatacarcinomás, ha válogatás nélkül minden betegen elvégezzük a prostatabiopsziát. Ha azonban a szabad PSA/össz PSA arányát mértéknek vesszük, akkor a biopsziák száma jelentősen csökkenthető. A tanulmány során 773 betegből

379 bizonyult prostatacarcinomásnak és 394 betegben diagnosztizáltak BPH-t. A vizsgálat azt is kimutatta, hogy a korról nő a prostatavolumen, nő a total PSA. BPH esetén a szabad PSA (mely plazmafehérjéhez nem kötődik) aránya nő – míg PC esetén a szabad PSA aránya szignifikánsan csökken. Így ennek a hányadosnak a birtokában 95%-os specificitással indikálhatták a jóval kevesebb célzott biopsziát (UH vezérelt, mindkét oldali lebenyből vett 3–3 henger – standard módszer). Ez azt jelenti, hogy a betegek 20%-ában nem kellett feleslegesen biopsziát végezni, hiszen magas szabad PSA érték birtokában „csak” további szoros observatio szükséges. Az USA-ban a rendszeres PSA szűrés egyébként 1991 óta történik. 1991 és 1995 között a mortalitás is jelentősen csökkent a korai észlelés következtében. A beteg korai szűrése és kezelése a beteg életminőségét is jelentősen javítja.

Verebélyi András dr.

Endoscopia

85 év feletti betegek felső gastrointestinalis endoscopos vizsgálata – retrospektív tanulmány. Seinela, L., Ahvenainen, J., Rönneikkö, J. és mtsai (Dept. of Geriatrics, Tampere City Hospital, Kaupin sairaala, Parantolankatu 6, FIN 33500 Tampere, Finnország): BMJ, 1998, 317, 575.

A gastrointestinalis betegségek prevalenciája a korról nő és időskorban ezen betegségek komplikációi gyakoribbak. A szerzők 85 év feletti betegeknél végzett 154 gastroscopia retrospektív elemzését végezték. Vizsgálták az indikációt, a klinikai találati értéket, valamint azt, hogy az endoscopos diagnózis következtében megváltoztatott kezelés milyen hatással van a beteg panaszaira. 3 év anyagát dolgozták fel. A betegek átlagéletkora 88,5 év volt (85–101). 132 nőt és 22 férfit vizsgáltak, ez a nemi eloszlás egyezett az idős, kórházban kezelt betegek nemi eloszlásával. 110 hospitalizált és 44 ambuláns beteg volt. A betegek kb. fele akut esetként érkezett a kórházba, leggyakoribb okként epigastriális fájdalom, hányinger, hányás, az egészség romlása szerepelt. Gastroscopia általában akkor történt,

ha objektív tünet volt, mint például a vérszegénység vagy a hányás. Az esetek több mint felében az akut felvétellel indoka egyúttal az endoscopos vizsgálat indikációja is volt. A legtöbb páciensnek volt egy vagy több krónikus betegsége, átlagban öt különböző gyógyszert szedtek (0–14). A hypoxia elkerülése céljából – mely idős emberekben komplikációkhoz vezethet – oxigént adtak és premedikációt, lidocaint nem használtak.

A vizsgálat fő indikációi az epigastriális fájdalom (83 beteg), anaemia (55 beteg), hányás (22), hányinger (20) voltak. Csak két endoscopia hozott negatív eredményt. A leggyakoribb diagnózis a többi 152 vizsgálatnál a gastritis (67%), oesophagitis (31%), prepyloricus vagy pyloricus fekély (19%), hiatus hernia (16%) volt. Egyenként 3%-ban találtak gyomor-, nyombélfekélyt, valamint gyomor carcinomát. Súlyos komplikáció nem következett be. 154-ből 93 esetben igazolt a gastroscopia olyan diagnózist, mely magyarázta a beteg panaszait. A gyógyszeres kezelést 119 esetben változtatták meg. A leggyakoribb változás az volt, hogy a non-steroid medicációt leállították és protonpumpa inhibitorra kezdtek.

Összefoglalva, tanulmányukban a gastroscopiát biztonságos, hasznos és jól tolerálható vizsgálatnak tartották 85 év feletti betegek esetén is. Diagnózishoz jutottak több mint az esetek felében és a gyógyszeres kezelést a vizsgálatot követően 77%-ban változtatták meg. A talált eltérések nagy része gyógyszeresen kezelhető volt. A szubjektív javulást gyakran elérték.

Csomor Edina dr.

A resuscitatio kérdései

Vasopressin, mint lehetséges vasopressor cardiopulmonalis reanimációnál. Wenzel, V., Padosch, S. A., Linder, K. H. (Leopold Franzens Eye-tem Aneszteziológiai és Intenzívterápiás Klinika, Innsbruck, Ausztria): Dtsch. med. Wschr., 1998, 123, 877.

A vasopressor hatású szerek a cardiopulmonalis reanimáció (CPR) során az értónus szabályozása révén növelik az agy és szív perfúzióját és

ezáltal elősegítik a CPR sikerét. Eddig az ajánlott szer az adrenalin. Az utóbbi években azonban számos közlemény számol be a hipofízis hátsó lebenyéből nyerhető vasopressin sikeres alkalmazásáról állatkísérletek és klinikai tanulmányok során. Jelen cikk az e témában íródott közlemények eredményét foglalja össze.

Az adrenalin α_1 receptor izgatós hatása révén a szisztémás vasculáris rezisztencia (SVR) emelkedését és ezáltal a mellkasi kompressziók során kilökött vérmennyiség újraelosztása révén az agyban és a szívben a perfúziós nyomás emelkedését okozza. Számos, a dózis-hatás összefüggését vizsgáló cikk alapján a nagy dózisu adrenalin (7–14 mg) terápia nem mutat jelentős előnyt a szokványosan dozírozott (1 mg) adrenalinnal szemben. Meggondolandó azonban, hogy nagy dózisu adrenalin előnyös hatása ezekben a tanulmányokban a súlyos alapbetegség, pl. előrehaladott érelmeszesedés miatt nem mutatkozott meg, lehetséges továbbá egy kritikus időintervallum, amin túl minden vasopressor, minden mennyiségben hatástalan. Az adrenalin erős β stimuláló hatása miatt emeli a szív oxigénigényét, csökkenti a subendocardialis szívreszletek perfúzióját és feltehetőleg ezáltal elősegíti kamrai ritmuszavarok, illetve szívelégtelenség felléptét a postreanimációs fázisban. Kis dózisu β blokkolók adásával ezen nem kívánt mellékhatás feltehetőleg kivédhető a rövid távú túlélés és a bal kamra-funkció rontása nélkül. Egy klinikai tanulmányban az 1, illetve 10 mg adrenalin adásával elért eredmények nem voltak jobbak a placeboval elérteknél.

Állatkísérletek során vasopressin alkalmazásával sokkal nagyobb bal kamrai myocardialis és agyi keringést lehetett kimutatni a CPR során, mint maximális dózisban adott adrenalin esetén. Disznók esetében az agyi oxigénkínálát vasopressin alkalmazása esetén magasabb volt, mint adrenalin esetén. A vasopressin CPR esetén intravénásan, intrapulmonalisan vagy intraossealisan adható, dózisa az adás módjától független.

Egyes standard CPR terápia rezisztens kamrafibrillációk esetében klinikai körülmények között vasopressin adása után végzett defibrillációval sikerült a spontán keringést helyreállítani. Egy kisszámú ($n = 40$)

tanulmány alapján a csak defibrillációval nem megoldható kamrafibrillációk esetén vasopressin adása mellett jobb 24 órás túlélést találtak, mint adrenalin mellett. Jelenleg több multicentrikus tanulmány foglalkozik az adrenalin és vasopressin hatásosságának összehasonlításával asystolia során. A vasopressin terápia mellékhatása a postreanimációs fázisban az SVR emelkedése és fokozott kardiális megterhelés lehet.

Újabb eredmények megjelenéséig CPR során továbbra is az adrenalin adása ajánlott a szokásos 1 mg-os dózisban, szükség esetén 3 percenként ismételve. Perzisztáló aszisztólia esetén adható nagyobb (2–5 mg-os) bolus, bár ennek kedvező hatása mindeddig nem bizonyított.

Csontos Csaba dr.

Intenzív betegellátás

Rugalmas monitorozás: Betegellátás kisebb költséggel. Gibson, G. (Corporate Communications Protocol Systems, Inc., Beaverton, OR, USA): *HospiMedica Internat.*, 1997, No. 5–6., 11.

A monitorozási technika 10 év alatt sokat fejlődött és az igény is megnőtt portábilis monitorok iránt. 10 évvel ezelőtt a monitorok nagy és nehéz műszerek voltak, amelyeket nem mozdítottak el a műtőkből, intenzív osztályról, sürgős felvételi részlegről. Ma a szívkatéteres, gasztroszkopizáló, ambuláns részlegeken is szükség van portábilis monitorokra.

A mai monitorok multiplex paraméterekeket figyelnek 5 kg-nál könnyebbek, telepről is 30 óráig működnek és igen masszív felépítésűek. Nemcsak szállítás közben, hanem ébredőszobákban, ambulanciákon, speciális beavatkozások közben is szükség van rájuk, annál is inkább, mivel a kórházi betegek életkora és kísérő betegségeik száma egyre növekszik.

Közben beköszöntött az egészségügyi reform kora, amely egy dologban minden országban közös, ez pedig a költségek csökkentésére való törekvés. A kórházak nem engedhetik meg maguknak az intenzív osztályok bővítését, azonban a monitorozási technika fejlődése költségkímélő alternatívát kínál.

A mai monitorteknika igen kifinomult és rugalmas. A képernyők nagy feloldóképességűek és a monitorok rendelkeznek arrhythmiafelismerő programmal. Akár 60 monitor is összeköthető központi monitorral. Ez megfelel a magasabb követelmény alacsonyabb áron elvnek.

E monitorok az alacsonyabb költségvetéssel dolgozó osztályok (belgyógyászat, sebészet) számára vannak megtervezve. Felhasználóbarátok, tehát az olyan osztályokon is alkalmazhatók, ahol kisebb az intenzív betegellátói jártasság. Legnagyobb előnyük az olcsóság. Mivel egyszerre 60 beteget lehet központi monitorozni, az amortizáció is több beteg között oszlik meg. Nagy teljesítményű számítógéppel is össze vannak kapcsolva, ami a görbékét 96 órán át dolgozza fel. Az egymáshoz való csatlakoztatás közönséges kábelekkal történik, telefoncsatlakozó aljzatokon és dugaszokon keresztül.

E monitorok igény szerint áttelepíthetők, átcsoportosíthatók, ahelyett, hogy a beteget kelljen mozgatni. A progresszív betegellátási lépcsőzet bármely pontján megfelelnek: a felesleges betegmozgatás elkerülhető, az intenzív ágyak valódi intenzív betegek számára szabadulnak fel. A betegellátás minősége javul, mert a beteg monitorozása nem szakad meg. A monitorozás a beteganyag súlyossága szerint kiterjeszhető vagy csökkenthető. Az „olcsóbb” osztályokon is elérhető a súlyosabb betegek.

A 800 ágyas Massachusetts General Hospital 1 év alatt 3 millió dollárt takarított meg, holott befektetett 209 Propaq portábilis monitort, 18 Acuity központi monitort, 12 telemetriás EKG-továbbítót és 375 kábelezett telefoncsatlakozó aljzatot telepített. A 175 ágyas Metroplex Hospital hasonló módon 1 év alatt 745 000 dolláros megtakarítást ért el.

A betegek általában diagnózisuk szerint vannak elhelyezve. Ha állapotuk romlik is, a helyükön maradhatnak – az odatelepített monitorozásnak köszönhetően –, és nem kell őket az intenzív osztályra odavissza szállítani, ami nemcsak drága, de a betegnek is kellemetlen, ráadásul alapbetegségük kezelése is megszakad.

A jövőben a monitorok telefonmodemek révén távkonzultációba is

bekapcsolhatók lesznek és így olcsóbb áron érik el a betegek kimenetelenek a javulását.

[Ref.: Az EKG- és monitorgörbék telefonos továbbítása hazánkban, pl. a ceglédi kórház II. Belosztályán évek óta működik.]

Incze Ferenc dr.

Genetika

Kapcsolat a cisztikus fibrosis gén mutációi és az idiopatikusan pancreatitis között. Cohn, J. és mtsai (Duke Univ. Medical Center, Durham, North Carolina, USA): *New Engl. J. Med.*, 1998, 339, 653.

Bár chronicus pancreatitis ritkán alakul ki genetikusan károsodás következtében, azt ma még nem tudjuk, hogy hereditér tényezők nem fokozzák-e kialakulásának valószínűségét. A szerzők azt vizsgálták, hogy van-e hajlamosító szerepe a CFTR gén mutációinak az idiopatikusan pancreatitis kialakulásában. A kérdésfeltevést az indokolta, hogy ezekben a pancreatitis esetekben is kórosak a verejték elektrolitértékei, valamint a hasnyálmirigy ductusaiban besűrűsödött secretumot találni, jóllehet a klasszikus cisztikus fibrosis klinikai képe nem manifesztálódik.

A vizsgálatokat az 1991–1996 között kezelt 27 idiopatikusan pancreatitisben szenvedő betegen végezték (22 nő, 5 férfi). A betegek átlagéletkora 36 év volt (12 és 65 év között). Mindegyikük esetében kizárható volt az epekövesség, hyperlipidaemia, alkoholfogyasztás, az Oddi-sphincter dysfunctiója, pancreasrák, trauma – melyek meglete esetén nem beszélhetünk a folyamat idiopatikusan jellegéről. A betegeknek legalább 2 pancreatitis epizódjuk volt és a diagnózist laboratóriumi, valamint hasi CT-vizsgálatokkal igazolták. Egy beteg kivételével pancreatographiát is végeztek, a folyamat súlyosságának megítélésére.

A DNS-tesztek céljára vérmin-tákat használtak és 17 különböző CFTR mutációt határoztak meg, valamint vizsgálták a gén 5T, 7T és 9T alléljeit is. Emellett mérték a nazális transepithelialis potenciálkülönbségeket, mint a chloridtranszport indikátorát.

Eredményeik szerint 8 betegben tudtak kimutatni különböző CFTR mutációkat, ami a várható gyakoriságnál 11-szer magasabb; 3 betegben viszont egyidejűleg mindkét allél kóros volt, ami 80-szoros gyakoriság-fokozódást jelent. E betegek egyikeben sem igazolódott klasszikus cisztikus fibrosis fennállása, ellenben 1 esetben congenitalis ductus deferens hiány mutatkozott és a nazális cAMP-mediált chloridtranszport mindegyikükben kórosnak bizonyult. A 27 betegből 5-ben találták meg az 5T allélt. Mindezek alapján kifejezett asszociációt találtak a chronicus pancreatitis és a CFTR mutációk között idiopatikusan pancreatitisben szenvedő betegekben.

A szerzők hangsúlyozzák, hogy azokat az eseteket, melyekben a CFTR génnek csak egy kópiája mutatott eltérést, óvatosan kell értékelni, mivel cisztikus fibrosisban a gén több mint 500 különféle mutációját írták le, míg ők maguk csak 17-et vizsgáltak. Így elképzelhető, hogy még részletesebb DNS-tesztekkel további mutációkat tárhattak volna fel. Ezért adataik alapján nem állítható, hogy a csak 1 allélt érintő CFTR mutáció predisponál pancreatitisre.

Klasszikus cisztikus fibrosis esetekben pancreatitis csak 1–2%-ban fordul elő és ez csak igen ritkán progresszív krónikus formában. Azokban az esetekben, amikor pancreatitis mégis kifejődik ezekben a betegekben, a tüdőérintettség is nyilvánvaló. Mindamellett azonban ismert néhány közlemény, melyekben olyan esetekről számolnak be, ahol a pancreatitis nem egyszerre jelentkezett a tüdőbetegséggel, hanem megelőzte azt. Egyre több adat szól amellett, hogy a cisztikus fibrosis különböző szervekben észlelhető, eltérő súlyosságú megjelenése a CFTR genotípustól függ. Klasszikus cisztikus fibrosis olyan genotípus mellett alakul ki, ami funkcionális CFTR-t a normál érték 1%-ára csökkenti. Az olyan genotípus, amelyben a funkcionális CFTR a normális 5%-a, nem jár pancreaselégtelenséggel, csak tüdőérintettséggel, a verejték elektrolitkoncentrációjának zavarával és a ductus deferens congenitalis hiányával. A 10%-ra csökkent CFTR aktivitás mellett egyedüli kóros zavar a vas deferens hiánya.

A szerzők adatai arra utalnak, hogy a pancreas és a vas deferensek

relatíve érzékenyek a csökkent CFTR szintek károsító hatására. A pancreatitis és a vas deferens hiánya olyan genotípusú egyénekben észlelhető, akikben a CFTR funkciója csak kissé mértékben károsodott. Emellett, a pancreas érintettségének jellege is függ a génkárosodás mértékétől: súlyos károsodás pancreaselégtelenséget okoz, míg a kevésbé kifejezett esetekben csak pancreatitis alakul ki. A rendelkezésre álló bizonyítékok azt mutatják, hogy a hasnyálmirigy esetében a CFTR fő funkciója az, hogy elősegítse a pancreasnedv hígulását és alkalizálódását. Ezért a CFTR funkció károsodásának mértékétől függően eltérő pancreatitis formák jönnek létre.

Továbbgondolva eredményeiket, elképzelhetőnek tartják, hogy a CFTR mutációit hordozó egyénekben megnövekedhet a pancreatitis kockázata alkohol vagy egyes gyógyszerek fogyasztását követően és azt is valószínűnek tartják, hogy az idiopatikusan pancreatitis betegek közül idővel leválasztható lesz egy alcsoport, melyekben a CFTR gén mindkét alléja kóros.

Zalatnai Attila dr.

Gerontológia és geriátria

Vérnyomás és életkor. Starr, J. M. és mtsai (Geriatric Medicine Unit, and Department of Psychology, University of Edinburgh, Skócia): *Brit. Med. J.*, 1998, 317, 513.

A véreres vérnyomásérték az ipariilag fejlett országokban általában emelkedő tendenciát mutat. Ugyanakkor ez időskorban inkább csökken, főleg a diasztolés érték. Ennek az az oka, hogy a vizsgálatban részt vevők közül sokan olyan betegségben szenvednek, illetve, olyan gyógyszereket szednek, melyek hatással vannak a vérnyomásra. Emellett különben egészséges időseken gyakori a hypertonia előfordulása. A szerzők ez utóbbi problémát kívánták tanulmányozni.

Ezért 602 (237 férfi + 365 nő), 70–88 év közötti korú (átlag: 75,7 év) idős egyént kerestek fel otthonukban, akik egészségesnek vallották magukat és nem éltek gyógyszerekkel. Felmér-

ték iskolai végzettségüket és (volt) foglalkozásukat s utóbbi szerint az 1–4. csoportba sorolták a különböző szellemi („fehérgalléros”) foglalkozásiakat, míg az 5–9. csoportba a kétkézi („kékgalléros”) dolgozókat. A vérnyomást mind a találkozáskor, mind félórával később megmérték. Azt találták, hogy a következő 4,2 év alatt (3,23–5,23 év) 69-en haltak meg (= 11,5%) és 105 egyént (= 17,4%) nem tudtak fellelni. Így 426 egyén (= 70,8%) adata lett volna értékelhető, azonban, különböző okok miatt (pl. nem teljes együttműködés) 41 vizsgáltjuknak paramétereit nem tudták beszámítani s a 426 személyből csak 385-öt tudtak értékelni (= 90,4%), kik közül a férfiaknak mind a systolés, mind a diastolés tensio értéke significansan alacsonyabbnak bizonyult, mint a nőknek. Az iskolázottság foka ugyanakkor nem befolyásolta a tensio magasságát, a foglalkozás minősége azonban igen, de csak a diastolés értéket, s a kor is csak ez utóbbival mutatott negatív correlációt. A vizsgálat végére a 385 értékelt egyén közül 195-öt (= 50,6%) minősítettek egészségesnek, akik ezután sem szedtek gyógyszereket. Az ő kezdeti és legutolsó RR-értéküknek emelkedése aránylag enyhe volt. Ezen belül nemi különbséget nem észleltek, azonban foglalkozás szerint igen: a fehérgalléros csoportban significansan magasabbnak bizonyult a tensio emelkedése.

Vizsgálataik szerint tehát idős korban a vérnyomás változása összefügg az általános egészségi állapottal, mert akik egészségesek voltak, azoknak átlagában – de csak a fehérgallérosoknak – 1,5 Hgmm-rel emelkedett a vérnyomása, azonban akik megbetegedtek, azoknak tensiója esett. Az egészségeseknek legfontosabb predilectiós tényezője a kiindulási tensioérték volt, mely 24%-os variabilitást mutatott a systolés és 6%-osat a diastolés érték terén. A betegség pedig elsősorban a systolés szintet befolyásolta, míg a diastolést kevésbé. Így a kezdeti és az utolsó diastolés érték e csekélyebb összefüggése összehasonlítva a systolés szint e 2 értékének pregnansabb viselkedésével, nehezzé teszi az egészséges csoportban a lehetséges lappangó megbetegedés felismerését s ez további vizsgálatokat igényel.

Major László dr.

**D-vitamin-pótlás ázsiai cukorbeteg-
ken növelheti az insulinresistentiát.**
Taylor, A. V. G., Wise, P. H. (Department of Endocrinology, Charing Cross Hospital, London, Anglia): Postgrad., Med. J., 1998, 74, 356.

A D-vitamin-hiány nagy valószínűséggel szerepet játszik a NIDDM pathogenesisében, különösen Ázsiában, ahol mind a cukorbetegség, mind az osteomalacia gyakori. A D-vitamin-receptorok jelen vannak a hasnyálmirigy szigetsejtjeiben és mind calcium-, mind a D-vitamin hiánya emberen, állaton egyaránt csökkenti az insulinszintet. Bár e vitamin bevitelének fokozza az insulinelválasztást ázsiai-akon, azonban annak hatása magára a cukorbetegségre nem egyértelmű. Ezért a szerzők 3 NIDDM-ben szenvedő, D-vitamin-hiányos betegükön kívánták e kérdést tanulmányozni D-vitamin-pótlás során.

Három dél-ázsiai betegük közül 2 férfi volt s minden esetben bizonyították vitaminhiányos állapotukat (kora tavasszal 25 hydroxy-D₃-vitaminszintjük vénás vérmintáikban <15 nmol/l volt). Három hónap múlva, forró nyári időszakban hasonló eredményt kaptak; ugyanakkor a betegek parathormon-, calcium-, albumin-, alcalicus phosphatase szintje és veseműködése rendben volt. Kezelés: 300 000 E ergocalciferol im. 3 hónap múlva ismételt vizsgálat: mindhárom betegük D-vitamin-szintje normális s ezzel együtt 2 vizsgáltjuk éhgyomri insulinszintje emelkedett s mindhárom betegem insulinresistentia lépett fel, a glycosilált haemoglobin- és a triglyceridszint egyidejű emelkedésével.

Ázsiai felnőtteken 20%-ban lehet D-vitamin-hiányt kimutatni. Egyértelmű, hogy a vitamin pótlása fokozza a β -sejtek működését; ennek jótékony hatása azonban eléggé kétséges. Ismert, hogy csontritkulás esetén e vitamin nagy adagú adása általában fokozza az insulinelválasztást, azonban, egyidejűleg az insulinresistentia is nő, mely bizonyítottan fokozott kockázatot jelent ischaemiás szívbetegségek szempontjából. Ezen előnytelen tényezőhöz még hozzájárul – főleg nőknél – a hagyományos (ottani) ruhaviselet miatti csökkent UV besugárzás, valamint a kényeszerűség miatti szigorú vegetáriánus táplálkozás is.

A szerzők szerint – ha megfigyelésük reprodukálható és okfejtésük helyes – a D-vitamin-pótlásnak Ázsiában, különösen a társuló lipidanyagcsere-hatások miatt, szembe kell néznie a fentebb részletezett hátrányaival.

Major László dr.

Szexológia, szexuálpatólógia

A férfi-pilula. Pfeiffer, A. (Stuttgarter Zeitung): Sexualmedizin, 1998, 20, 163.

A szexuális életet 30 évvel ezelőtt forradalmasította a fogamzásgátló tabletta és most feltehetően nagy változást fog okozni a Viagra, a férfitabletta. Már az is feltűnő, hogy a vezércikket egy napilap fiatal-nő nem-orvos munkatársa írta. Amerikai szerzők úgy számolnak be a szerről szerzett tapasztalataikról, hogy alapvetően megváltozott, kielégítőbb lett mindkét nemre a hatása. Így nem csoda, hogy 20–80 év között mindenki érdeklődik iránta és ha panaszmentes is, ki akarja próbálni.

Amerikai szerző szerint a Viagra a legtokéletesebb amerikai gyógyszer, mert elfeledteti az emberrel, hogy hány éves és abból indul ki, hogy minél tökéletesebben funkcionál a nemi szerv, annál jobb a szex.

A Viagra felfedezése a véletlennek köszönhető és előfordulhat majd, hogy a férfiak 40. házassági évfordulóra a feleségüknek egy mell-merevítő műtétre szóló csekk mellett önmaguknak barlangostest-merevítőt vesznek. A szer nem kizárólag az amerikai fiatalságra és teljesítményorientáltságra hat, hisz a németek érdeklődését is módfelett felkeltette, kiemelve a hatás kiszámíthatóságát és mámoros jellegét, vigasztaló hatását, hogy 1 óra múlva lesz tartós merevedés. Sokan szerelmi drogként szedik. A szexuális élményt a kémiai szer hatása okozza és nem a tablettának a női szemre emlékeztető kék színe. Nem a kék szemtől lesz „függő”, hanem a szertől, ami viszont megvásárolható.

A fogamzásgátló tabletta a szexuális aktivitást a megtermékenyüléstől választotta el, a Viagra a fejet a testtől, a szexuális kapcsolatot technikalizálta. A fogamzásgátló a felelősséget

a vegytanra hárította, a Viagra a szexuális kapcsolat sikerét a gyógyszerre.

Az erotika így kívánság szerint programozható s így elveszti a hatalmát. A szerelem az emberrel azt teszi, amit akar, de a jövőben fordul a kocka: az ember azt teszi a szerelemmel, amit akar. A nemek közötti kapcsolatot, hogy fogja a Viagra megváltoztatni? Mennyi gondot okoz az a tudat, hogy az impotenciát pszichés ok váltja ki s milyen könnyű gyógyszerrel rendezni a gondot. Ki döntheti el, hogy hetente hányszor szabad beszélni? Idősebb párok számára ismét kötelező lesz a testi kapcsolat? De vegyük figyelembe, hogy a szexuális fejlődés kihívása nem a legrosszabb kapcsolatot eredményezi, noha a Viagra nem a leghumánusabbá teszi a szexet. A félresikerült, elfuserált éjszakák néha közel hozzák egymáshoz a párt, különösen, ha nevetni tudnak rajta.

A potencia-pilula megszabadít a kudarcától való félelemtől, de megszkottá válhat a bevétel, mint a hajnövesztő. A nők arra lesznek kíváncsiak, hogy mi okozza a partner kedvét, az ő jelenléte, vagy az, hogy lenyelte a pilulát. Ez jó szeretővé teszi a férfit? A legtöbb nő nem csődört kíván az ágyába. Idővel talán a férfiak is megértik ezt, ha a tablettára bízzák a sorukat.

Aszódi Imre dr.

Mohamedánok is szedhetnek Viagrát. Szexualmedizin, 1998, 20, 166.

Egy egyiptomi újságból származó híradás szerint az egyiptomi mufti engedélyezte a sildenafil szedését a hívőknek, mint ahogy a természetlenséget befolyásoló szereket is. A sejk a liberális felfogását arra alapozza, hogy e szer betegséget gyógyít és Mohamed azt hirdette, hogy az egészségre vigyázni kell. Ma még nincs gyógyszerári forgalomban a Viagra, de feketén beszerezhető.

Aszódi Imre dr.

SKAT és MUSE után a pilula. Sexualmedizin, 1998, 20, 153.

Az európai urológusok XIII. kongresszusán, 1998. áprilisában téma volt

a potenciazavar kezelése, nevezetesen az, hogy az utóbbi években újabb módszerek váltak általánossá. Először az öninjekciózás (SKAT) jött divatba, előbb Papaverinnel, majd Prostaglandinnal. Újabb változat a szernek a húgycsőbe való applikációja volt (MUSE), míg napjaink eredménye a tablettaszedési alternatíva, ami kényelmesebb és állítólag kevésbé veszélyes is. A péniszbe való befecskendezésnek egy idő után fibrotikus elváltozás a következménye, ami függetlenül a befecskendezett gyógyszer fajtájától. A MUSE-nak pedig az a hátránya, hogy a húgycsőben, ill. a hímvesszőben fájdalom lép fel. A *sildenafil* perorális alkalmazása is jó eredményt mutat, nem is beszélve arról, hogy mennyivel kényelmesebb egy tablettát lenyelni, mint SKAT vagy MUSE technikát alkalmazni, bár ennek is van mellékhatása (fejfájás, kékeszöld színlátási zavar). Bőséges, sok zsírt tartalmazó étkezés után több időt kell várni a hatás elérésére.

Alkalmazás előtt kivizsgálás szükséges az ellenjavallat kizárására. Abszolút ellenjavallt retinitis pigmentosa esetén, vagy ha a beteg valami miatt nitráttartalmú gyógyszert szed, de a szívpanasz önmaga, ha azt nem nitráttal kezelik, nem képez ellenjavallatot. Cukorbetegség is alkalmazhatják.

[Ref.: A Viagráról hazánkban először nem szaklapokból értesülhetett az orvostársadalom, így bocsánatos bűnnek tetszik, ha nem „cikket”, hanem kongresszusi beszámolót ismertem a recenzens. Az andrológiával foglalkozók zöme Magyarországon urológus alapképzettséggel, de a legtöbbben nem foglalkoznak andrológiával. Ezért talán nem túlzás felvetni azt a kérdést, hogy ha az urológusok szexuál-andrológiai témájú kongresszust szerveznének, milyen kevesen mennének el oda.]

Aszódi Imre dr.

A férfiklimax. Krause, W. (Abt. Andrologie d. Med. Zentrum f. Hautkrankheiten, Klinikum d. Philipps Univ. D-35033 Marburg): Sexualmedizin, 1998, 20, 137.

Minél többet beszélünk a férfiklimaxról, lényegileg, annál kevésbé értjük és így felmerül az a kérdés,

hogy szükséges-indokolt-e ezt a kifejezést használni. A szerző a berlini Andrológiai Társaság idei ülésén, melynek a témája férfi beteg szexualitása volt, éppen erről tartott előadást. Bármennyire is igyekeztünk megcáfolni, hogy – a közhittel ellentétben – a férfiklimax lényege, vezető tünete a potencia gyengülése lenne, úgy tűnik, hogy a gyakorlatban a legtöbb kutató mégis erre centrál.

Az már bebizonyosodott, hogy a két nem klimaxa között sok hasonlóság van, de sok a különbség is. A férfiklimaxban – amit újabban andropauzának hívnak – a hormontermelés csökken, de csak fokozatosan, és a testoszteronszint mértékével egyáltalán nem párhuzamos a panasz minősége és foka. A nemzőképesség szinte mindig megmarad, ha a sperma-paraméterek idővel mérsékelten romlanak is. A közösülőképesség megmaradhat alacsony és csökkenhet magas testoszteronszint esetén.

A panaszok szempontjából lényegesnek tűnik az általános egészségi állapot, a szociális és pszichés tényező, valamint az, hogy milyen gyógyszert szed.

Arra is lehet gondolni, miszerint az impotencia nem az idősödés következménye, hanem annak a következménye, hogy miként ítéljük meg az öregedést, mit veszünk természetesen.

Aszódi Imre dr.

Egy életben hétszertől a napi hétszerig. Kolle, O. (NL-1077 LW-Amsterdam Dürerstraat 343): Sexualmedizin, 1998, 20, 167.

A szexuális öröm iránti kedv csökkenéséről az utóbbi időben mind több szó esik és sokan elkülönítik ezt az érzést attól, hogy vannak, akiknek általában nincs semmi jóhoz kedvük. Ennek számtalan oka lehet, így pl:

– az első szerelem, az első gyermek megszülése után jelentkezhet;

– noha a médiában sokat olvasni hallani erről, a pár egymással nem beszél meg a szexgondokat, vágyakat, az esetleges zavaró körülményeket;

– neurotikusan összehasonlítják a jelen teljesítményüket a 10–20–30 évvel korábbival, a másokéval, pontos könyvelőként tartják számon a teljesítményüket;

– sokan vizsgálták ugyan a szex gyakoriságát, mégsem tudjuk pontosan, hogy mi a valódi „norma”. A kérdőíveket nem mindenki tölti ki, talán csak főleg azok, akiket a szex nagyon érdekel, van mivel dicsekedniük, grafikusán exhibicionisták;

– az elektronikus média (tv, internet) torz képet ad a szexről, a lakosság 5%-ának van legfeljebb különleges kívánsága;

– a kívánság szokott vagy szokatlan minősítése történelmi kategória. Ma nem számít perverzióknak az orális szex, sőt inkább az okoz gondot, ha valaki ezt elutasítja;

– ma sok szó esik a partnerválasztás jelentőségéről, de kevesen emelik ki ezen belül a szexkívánságok összeillesztésének a fontosságát. Az emancipáció terjedjen ki a szexre is.

A kedvetlenséget nem a „divat” okozza, hanem számos kiváltó tényező. A betegek „panaszkodnak” azért, hogy nincs kedvük, mert szeretnék, ha kedvük lenne, különösen a házasságon belül. Egyesek szerint kb. 4 évi házasság után kezd unalmassá válni és sokan ilyenkor el is válnak.

Egyesek szerint gyakran a házasságkötés önmaga is unalmassá teheti a szexet, míg mások évtizedeken át kedvvel hűségesek egymáshoz. A két véglet között áll a realitás.

Sok beteg szeretné, ha a rossz házasságot orvosi módszerekkel gyógyítanák meg. A hormonkezelés ritkán eredményes. Az anamnézis felvétele fontos, mert rá tud mutatni az „ok”-ra. Jól oda kell figyelni arra, hogy mit mond a beteg, mert többnyire nem unalmas, hanem másra, változtatásra vágyik, de erről nem beszélnek egymással (mindig így csináljuk, így még sohasem csináltuk), s ez okozza (a partner hozzáállása) a panaszt.

A terápiában is van divat. Vagy két évtizeddel ezelőtt a Masters–Johnson f. pszichoterápia volt a divat, ma gyakrabban írnak gyógyszereket, végeznek műtéteket. Talán az a lényeges, hogy a beteg bízjon az eredményben, ne féljen a kudarc ismétlődésétől. Ma a SKAT és holnap a Viagra sokat segít annak, aki fél a kudarcától és a gyógyszer bebizonyítja, hogy potens, ezért sokan gyógyszer nélkül is potensek lesznek.

Aszódi Imre dr.

Potencia-patika. Schulz, A. (főszerkesztő): *Sexualmedizin*, 1998, 20, 195.

Ezelőtt 20 évvel megjelent egy cikk a *Sexualmedizin*ben, mely felsorolta azokat a gyógyszereket és gyógyhatású szereket, amik az impotenciát gyógyították. Ugyanakkor *Sigusch* prof. úgy oktatta, hogy a szexuális problémákat nem szervi elváltozások, hanem pszichoszociális körülmények okozzák. Azóta változott a szakemberek véleménye, mind többen vallják azt, hogy leggyakoribb a szomatikus ok.

Manapság pedig azt mondják, hogy az erekciós diszfunkció önálló „betegség”, amit korábban öninjekcióval, ma – holnap – pedig Viagrával gyógyítanak. A téma felemlítése azért is aktuális, mert Svájcban most fogják forgalomba hozni.

Merevedési zavara 30 millió amerikaiak és 100 millió férfiak van a világon. Ez, ha a világ lakosságát vesszük, nem sok, vagy pl. Kínában nincs is impotens ember? Az okot illetően elgondolkodtató, hogy az impotenciát a munkahelyi stressz okozza-e, vagy azért okoz stresszt a munkahelyén, mert otthon impotens (a tyúk, vagy a tojás?).

Svájci felmérések szerint sokan szenvednek potenciazavarban (20%) és valóban szenvednek is emiatt. Kérdés, hogy a párok egyenjogúsága megvalósul-e a szex terén: a nők kevesebb jelentőséget tulajdonítanak a szexnek, mint a férfiak, és ezért nem is nagyon izgatja őket a férj merevedési gondja, ill. a férj szerint a feleség nem „szerved” a férj impotenciája miatt, vagy ha a feleségnek mégis van szexuális igénye, az rossz néven vétetik tőle.

Aszódi Imre dr.

Prostatahyperplasia és szexuális zavar. Lenk, S. (Urologische Poliklinik Charité D. 10117 Berlin, Schumannstr 20.): *Sexualmedizin*, 1998, 20, 172.

Időskorban gyakori a BPH és a szexzavar, mégpedig részint együtt a kettő és részint mindkét panasz külön is. A BPH-ra jellemző szövettani elváltozás már 20 évtől ritkán, 40-től gyakrabban kimutatható. Az erekciós panaszt csak 5%-ban okozza a hormondeficit. Szexzavart még számos ok okozhat, így fokozott szimpatiko-

tónus, magas vérnyomás, hypercholesterinaemia, arteriosclerosis stb. A BPH-t gyakran kíséri vizeleti zavar, és/vagy retrográd magömlés. Az irritatív vizeleti panaszokat bizonyos növényi kivonatok és adrenerg blokkolók kedvezően befolyásolják. E panaszok mellett szexproblémák is fel léphetnek, így a BPH gyógyszeres kezelése a szexpanaszokat is kedvezően befolyásolhatja.

Az obstruktív BPH panaszokat csökkentheti az alfa-1-receptor, ami az erekciót is javíthatja. Ha nagy a prostata, meg kell operálni, többnyire már TUR-t végeznek, de 100 ml-nél nagyobb esetén többnyire nyitott műtétet. E műtétek után szinte mindig retrográd magömlés és minden harmadik esetben erekcióhiány következik be.

Részletes anamnézis és kivizsgálás alapján kell a műtét jellegét megválasztani és arra is törekedni, hogy minél kevesebb szexzavar következék be.

Aszódi Imre dr.

A gyógytornász nőgyógyászati tevékenysége. *Ztschr. f. Physiotherapeuten*, 1998, 50, 7. szám.

A folyóirat e számának a súlyponti kérdése a nőorvoslás. Az eredeti német szövegben a „Frauenheilkunde” kifejezés szerepel, ami megítélés szerint mást jelent, mint a nőgyógyászat, azaz többet, mert nem kizárólag a nemi szervek szomatikus bájával foglalkozik.

Az egyes cikkek lényegileg kölcsönösen nyújtanak felvilágosítást mindkét szakembertábornak, azaz a nőgyógyászoknak és a gyógytornászoknak. Szükségesnek is tűnik a gyakorlatban, hogy a nőgyógyászok tudják, hogy a gyógytornászoktól milyen segítséget várhatnak, az utóbbiak pedig ismerjék meg, hogy mi az általuk kezelt nőgyógyászati betegség lényege. A gyógytornász által nyújtott kezeléssel kapcsolatban hangsúlyt nyert a pszichés megközelítés fontossága.

Így az első cikk mottója, ami a szülést előkészítő gyakorlatokkal foglalkozik, az, hogy a cél: „születni” és nem „megszüleszteni”, ezen belül kitér a partner jelenlétének a jelentőségére is.

Hazánkban csak az utóbbi időben kezd elterjedni az emlő eltávolítása utáni rehabilitációs műtét, aminek a sikerét a megfelelő tornagyakorlatok támogatni tudják.

Az emlőrák utókezelésében jó hatású a gyógytorna, de időigényes. Ha a beteg hamar haza akar menni a kórházból, a gyógytorna-utókezelést irányíthatja a „magán”-gyógytornász is.

Jó azt is tudni a gyógytornásznak, hogy napjainkban mind gyakrabban végeznek minimális invazív nőgyógyászati műtéteket (laparoszkópos és hiszteroszkópos beavatkozások) és ezek utókezelésében a torna szerepe is változott.

A medencefenék izmainak a gyengesége speciális tornával erősíthető és ennek eredményeként a műtét vagy feleslegessé válhat, vagy a műtét eredményessége javítható.

A nőgyógyászt gyakran keresik fel az „elhízott” nők és azok is, akik azért szenvednek, mert egyes helyeken sok zsír rakódott le. Speciális tornával sokszor lehet e panaszokon segíteni.

Talán nem felesleges arra is utalni, miszerint a gyógytorna alatti pszichoterápiás beszélgetés a sikert elősegítheti s ezért is jelentős – lenne –, ha az orvos és a gyógytornász a terápiát illetően konzultálna egymással, a beteg felé egy nyelven beszélnének, nem kizárólag formális beutalót írnának a gyógytornászhoz.

[Ref.: A cikk referálásának a figyelemfelkeltés volt a célja. Jó lenne, ha a két szakma az eddiginél jobban ismerne egymás tevékenységét, lehetőségét és az együttműködés előnyeit.]

Aszódi Imre dr.

Mi a szexuális egészség? Haeberle, E. J. (Robert Koch Institut, Archiv f. Sexualwissenschaft, D-10115 Berlin, Hannoversche Str. 27): Sexualmedizin, 1998, 20, 143.

A berlini Andrológiai Szimpóziumon, 1988-ban tartott előadás alapján készült a közlemény. Az ülés témája a férfi beteg szexualitása volt.

A szerző kiemeli, hogy ha a beteg szexualitásáról beszélünk, meg kell határozni, hogy mi az egészséges szexualitás és azonnal kiderül, miszerint ez történelmi kategória. A cikk ezt részletezi és kiemeli, hogy régebben a nemzés és nem az örömszerzés

volt a fontos és a nőnek gyakorlatilag nem volt szexuális „joga”, azaz nem lehetett igénye. Ha ugyanis igényt támasztott, azonnal betegnek, sőt elmebetegnek nyilvánított. Nímformánias csak nő lehet, ennek megfelelő, férfiakra vonatkozó „diagnózis” nincs.

Lényegileg ismert dolgokat foglal össze a cikk, referálásra érdemesnek azonban azért tetszik, mert megtudhatjuk, hogy a szerző jelenlegi munkahelyén többek között azt a nehéz feladatot tűzte ki maga elé, hogy a szexológiai szakirodalmat internetre vigye. Mivel pedig ma már egyes munkahelyeken hozzáférhető az internet, megadjuk a hívószámot:

<http://www.rki.de/GESUND/ARCHIV/HOME.HTM>.

Aszódi Imre dr.

Szerzett immundefektus (AIDS)

Akut human immunodeficiencia vírus 1-es típusú fertőzés. Khan, J. O. és Walker, B. D. (San Francisco General Hospital, University of California és Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA): N. Engl. J. Med., 1998, 339, 33.

Az akut HIV-1 fertőzés az esetek 40–90 százalékában átmeneti klinikai tünetekkel jár, nagy mennyiségű HIV-1 szaporodással és vehemens immunológiai reakciókkal. E tünetegyüttest gyakran nem diagnosztizálják, vagy félrediaosztizálják, mivel a fertőzés e korai fázisában még nincs HIV-1 ellenanyag termelődés. A gonorrhoea és más nemi úton terjedő (STD) betegség arányának napjainkban történő emelkedése azt jelzi, hogy a HIV-1 fertőzések száma is emelkedni fog. A HIV-1 fertőzés kezdeti szakaszában lévő személyek időben való felismerése alapvető jelentőségű a korai antiretrovirális kezelés és a fertőzés terjedésének megelőzése szempontjából.

Pathogenesis: a leggyakoribb fertőzési út a genitális mucosán keresztül történő szexuális átvitel. Rhesus-majmokon történt vizsgálatok alapján a vírus első számú célpontja a Langerhans-sejtek, ezek a cervicovaginalis epithelium szomszédságában lévő lamina propriában található

szöveti dentritikus sejtek. Ezek később összeolvadnak a CD4+ nyiroksejtekkel, amelyek a mélyebb szövetekbe viszik a vírust. A fertőzést követő második napon már az elvezető iliakális nyirokcsomókban is ki lehet mutatni a vírust. Öt nappal a fertőzés után a vírusok már jelen vannak a plasmában. Nyálkahártyahiányok, genitális fekélynek tulajdonítható gyulladások, urethritis vagy cervicitis fokozza a HIV-1 fertőzés kockázatát. A vírus gp120 glikoproteinje az elsődleges receptorhoz, a CD4 molekulához kötődik. A sikeres fertőzéshez másodlagos vagy coreceptorokra is szükség van. A makrofágokon elsősorban a CCR5 coreceptor, a T-sejteken a CXCR4 coreceptor található. E kemokin receptorhasználat alapján a legújabb elnevezés szerint a makrofág tróp vírusokat R5 vírusoknak, a T-sejt tróp vírusokat X4 vírusoknak hívják. Mivel a Langerhans-sejtek, a legelőször megfertőzött sejtek csak CCR5 receptort expresszálnak, csak az R5 vírusokra érzékenyek. Ez a magyarázata annak, hogy a korai HIV-1 fertőzésben a domináns vírustípus az R5 és hogy e receptor gént homozygota mutánsként hordozó egyének relatíve rezisztensek a HIV-1 fertőzéssel szemben. A kezdeti plasma virémia után, amikor a vírusmennyiség az 1 millió vírus (RNS) kópia/ml szintet is elérheti, egy jelentős csökkenés következik – amely a vírus specifikus celluláris immunválasz (cytotoxikus T-limfociták, CD8+ sejtek által termelt antivirális faktorok) következménye – és beáll egy állandó szint. Minél alacsonyabb ez, annál később jelennek meg a súlyos klinikai tünetek, vagyis a virémia kordában tartása (az immunrendszer fokozott válaszképessége) a korai fertőződés szakaszában óriási klinikai jelentőséggel bír.

Tünetek: az akut HIV-1 fertőzés tünetei a fertőzést követő napokban/hetekben jelentkezhetnek, s a leggyakoribbak az alábbiak: láz (38,9°C átlaghőmérséklet), rossz közérzet, maculopapularis bőrtünetek, fejfájás, nyirokcsomó-duzzanat, torokfájás, izom- és ízületi fájdalmak, súlyvesztés, depresszió, gasztrointesztinális tünetek, éjszakai izzadás, szájjüregi vagy genitális fekélyek. A tünetek általában néhány naptól 1–2 hétig tartanak. Az akut HIV-1 fertőzésre mindig gondolnunk kell, ha ilyen

tünetekkel STD beteg jelentkezik. Akut HIV-1 fertőzést valószínűsít a kockázati csoportokba tartozóknál a morbilliform vagy maculopapularis kiütések megjelenése, elsősorban a törzsön, a nyálkahártyafekélyek a po-fa nyálkahártyáján, a fogínyen, a szájpadlason, a nyelvcsőben, a végbélnyílás körül vagy a péniszben. A primer HIV-1 fertőzést leggyakrabban az alábbi betegségekkel tévesztik össze: mononucleosis, másodlagos szifilisz, akut hepatitisz A és B fertőzés, roseola vagy más vírusfertőzések, toxoplasmosis. Ezért minden olyan esetben, ami magyarázat nélküli lázzal jár, komolyan fel kell vetni az akut HIV-fertőzés gyanúját. A laboratóriumi tünetek (limfopenia, trombocytopenia, CD4 szám csökkenés stb.) más vírusfertőzésnél is előfordulnak.

Diagnózis: az akut HIV-1 fertőzést standard szerológiai tesztekkel (ELISA) nem lehet kimutatni. A szerológiai teszt az akut fertőzés utáni 22–27. napon válik pozitívvá. A HIV-1 fertőzés korábbi diagnózisára a plasma p24 antigénjének kimutatása szolgál, továbbá a ma legérzékenyebb eljárás, a plasma vírus RNS kópia meghatározására szolgáló tesztek, amelyek a fertőzés utáni ötödik/hetedik napon már pozitívak lehetnek. Azonban az ezt követő pozitív szerológiai teszt általában szükséges a fertőzés meglétének bizonyításához. Az akut tünetek elmúltá után néhány héttel szükséges megismételni vírus- és ellenanyagteszteket.

Kezelés: az akut HIV-1 fertőzés alatti kezelés indoka, hogy ekkor relatíve homogén vírustömegeg állunk szemben, amely érzékeny a hatások kombinációs kezelésre. Emellett a korai kezelés visszaállíthatja a vírus-specifikus, celluláris immunválaszt, amely a szervezet fontos védekező válasza a virémiával szemben, csökkenteni az immunrendszer károsodását, védi az antigén prezentáló sejteket és csökkenti a betegség progressióját. A hatások hármas kombinációs kezelés (reverz transzkriptáz gátlók és proteáz inhibitorok keveréke) hatására a HIV-1 RNS szint gyorsan a kimutathatósági érték alá csökken és erőteljes HIV specifikus celluláris immunreakciókkal társul. Az antivirális kezelés elindításánál azonban döntő mozzanatot a beteg fegyelmezett alkalmazkodása a sokszor bonyolult kezelési (tablettabeszedési) utasításokhoz,

amelyek hiánya rezisztens vírus törzsek kiszelektálódásához és elszaporodásához vezethet. Emellett jelenleg még nincsen elég információ az akut HIV-fertőzés azonnali kezelését követő hosszú távú előnyökről. Ezért a betegek támogatásra, információra és megfelelő útmutatásra szorulnak. A fertőzési forrás felderítése a primer HIV-1 fertőzöttek esetében az újonnan fertőzöttek, vagy erősen fertőző egyének olyan hálózatát tárhatja fel, akik számára a kezelés jótékony hatású s egyúttal csökkenthető a másokra való továbbadás kockázata.

Nagy Károly dr.

Pathologia

Macrophag fasciitis: egy új entitás. Gherardi, R. K., Coquet, M., Chérin, P. és mtsai [Groupe d'Etude et de Recherche sur le Muscle et le Neuf (Germen), EA 2347, Université Paris XII-Val de Marne, Département de Pathologie, Hôpital Henri Mondor, F-94010, Créteil, Franciaország]: Lancet, 1998, 352, 347.

A Lancet 1998. augusztus elsejéi számában francia szerzők öt nagy francia myopathologiai centrumból származó 18 beteg klinikai adatait és pathologiai vizsgálati anyagát hasonlították össze, melynek alapján egy új, eddig még le nem írt izom és fascia gyulladás, az ún. *macrophag fasciitis* körvonalai rajzolódott ki. A klinikai előzetes diagnózisok az összes esetben vagy *polymyositis*, vagy *polymyalgia rheumatica*, míg a musculosceletalis tünetek *myalgia*, *arthralgia* és *izomgyengeség* voltak. Az egyéb systemás tünetek közül a fáradtság, köhögés, láz voltak a dominálóak. Az *electromyogramm* a vizsgált esetek közül (14 eset) *négyben myopathiát*, *kettőben neuropathiát*, míg *hat esetben normális görbét* jelzett. A *creatinin* kináz érték a vizsgált esetek közül *hatban mutatott 1,5-szerestől 100-szoros titer emelkedést*, míg *nyolc esetben a paraméter a normál tartományba esett*. A histologiai vizsgálat *CD68 (KP-1)*, ill. *PAS pozitív*, *nem epithelioid jellegű macrophag sejtek általi infiltrációt igazolt az epimysium*, ill. a *perimysium*, valamint a *perifascicularis endomysium területében*. Az elváltozás histologiailag könnyen meg-

különböztethető volt a sarcoid myopathiától, ill. a fasciitis panniculitis syndromától. A gyulladásosejtek a *CD68 pozitivitásán kívül CD1a-val*, ill. *S-100 proteinnel negatívak* voltak, mely a *Langerhans-sejt eredetét zárja ki*. Kitejedtebb necrosist, epithelioid sejteket, óriássejtes beszűrődést, intracytoplasmotikus *Michaëlis-Guttman*-testeket, phagocytált vörösvértesteket vagy idegen testeket nem észleltek. A Ziel-Nielsen, auramin, valamint Gram-festések negatívak voltak. Mitotikus sejtalakokat nem észleltek. Az infiltratum terjedésével kapcsolatban *folymatos és centripetális jellegű extensio figyelhető meg az epimysiumtól a perimysiumig, a perifascicularis területektől a mélyebb endomysialis régióig*. A histiocytar infiltratum mellett minimális lymphoid sejt beszűrődés is megfigyelhető volt, mely sejtek döntő többsége CD8 pozitív T-sejt. CD4 pozitív T-, ill. CD20 pozitív B-sejtek, valamint plasmasejtek látszólag nem voltak a szövetségben. Feltűnő myonecrosis az inflammatoricus területekben nem volt. Az elektronmikroszkópos preparátumok vizsgálata a histiocytar sejtekben Birbeck-granulákat nem mutatott ki, de túszerű, clusterekbe rendeződött denz struktúrák nagy számban voltak megfigyelhetők a plasmában. A kristályok *Kossa* és *alizerin vörös* festéssel negatívak voltak. A *Tropheryma whipplei*, *mycobacterium tuberculosis* és *mycobacterium avium* elleni rutin PCR vizsgálat az öt vizsgált esetben negatív volt. A terápia hatására (antibiotikus és/vagy steroid) vagy teljes, vagy részleges javulás volt elérhető a betegek többségénél.

A publikáció discussio fejezetében szerzők a látott, új klinikopatologiai entitást leginkább az inflammatoricus myopathiák csoportjába tudják besorolni és habár a macrophag sejtek cytoplasmájában accumulálódott elektronrez anyag felvetheti egy esetleges ráktározási betegség lehetőségét, a betegek anamnesticus adatai alapján (nincs öröklődő metabolicus betegsége egynek sem a vizsgált betegek közül) a felhalmozódott anyagot *iatrogén eredetű* szerves anyagnak tartják. A Langerhans histiocytosis eredet a pathologiai (immunhisztokémiai, elektronmikroszkópos) vizsgálatok kapcsán elvethető, míg az infec-

tiosus eredet a kiterjedt vizsgálatok kapcsán sem nyert bizonyítást (az ismert kórokozók alapján).

A szerzők a leírt új klinikopatológiai entitás pathomechanizmusára vonatkozóan a rendelkezésre álló vizsgálatokkal magyarázatot nem tudnak adni. A vizsgálatok és az anamnesztikus adatok alapján feltételezhető egy esetleges gyógyszer okozta (Chloroquine vagy Hydroxychloroquine) (ti. 5 beteg szedte a tünetek kialakulása előtt ezeket a gyógyszereket) csökkent macrophag interleukin-1- α , ill. interleukin-6 secretio, mely végső soron károsan befolyásolhatja a gazdaszervezet védekező-képességét.

Ahogy az lenni szokott, új klinikopatológiai entitás új kérdéseket vet fel. Kérdés marad továbbra is a betegség pontos pathomechanizmusa, incidenciája, földrajzi megoszlása, illetve, ha infectiosus a betegség (mely a sikeres antibioticus therapia kapcsán merülhet fel), akkor annak kórokozója.

Tornóczky Tamás dr.

Orvosi informatika

Az internet és az egészségügy – a jövő. Kiley, R. (Email:r.kiley@wellcome.ac.uk); J. R. Soc. Med., 1998, 91, 436.

A jövőt illető spekulációkat nem árt több-kevesebb szkepszissel kezelni. Jó példa erre, hogy annak idején Graham Bell az általa megalkotott telefon fő használati területének hangversenyek közvetítését jósolta meg. Ugyanilyen óvatossággal kell kezelni az internet jövőjére vonatkozó jóslatokat is. A legközelebbi jövőben azonban az internet számos egészségügyi alkalmazását fogják megalkotni és kipróbálni. Ez a cikk ezekre a változásokra koncentrálna.

1. Döntéstámogató rendszerek: DXplain: <http://www.ics.mgh.harvard.edu/dxpdemo/start.htm> (demonstrációs anyag). Webwaewer: <http://www.med.virginia.edu/~wmd4n/medweaver.html>

Az 1970-es években megalkotott MEDITEL óta a fejlődő országokban élő egészségügyi szakemberek döntéstámogató rendszereket használnak a diagnosztizálási folyamat javítására. Ezek közül számos megjelent az inter-

neten, azaz a világ minden olyan részén hozzáférhető, ahol az internet is. Az ezen a módon elérhető egyik rendszer a DXplain, amelyet a Massachusetts General Hospital fejlesztett ki. Ez a döntéstámogató rendszer egy sor klinikai tünet és laboratóriumi adat alapján sorolja fel a lehetséges diagnózisok sorát. Ezzel együtt a DXplain megadja, hogy hogyan született meg az adott döntés, javasolja az adott diagnózist támogató további adatok gyűjtését és kiírja az adott betegség szokatlan megnyilvánulási formáit is. A DXplain web-re alapozott formában készült. A klinikai leletek beírása után ez a rendszer javasolni tud alternatív, szélesebb vagy szűkebb koncepciót a diagnózis megalkotásához. Miután valamennyi lelet beírásra került, a felhasználónak a „List Possible Diseases” című gombra kell az egérrel kattintania, amikor is megjelennek a lehetséges diagnózisok, sőt a rendszer még a javasolt irodalom listáját is kiírja. A DXplain jelenleg orvosi intézetek és diplomás orvosok számára érhető el. Egy másik, ugyancsak web-re alapozott rendszer a WebWeaver, amelyet Bill Detmer (Stanford University School of Medicine) fejlesztett ki. Ez a rendszer kombinálja a döntéstámogatót, a MEDLINE-ban való irodalmi kutatást és a web egyszerű használatára vonatkozó információkat.

2. Internetes telemedicina:

Armed Forces Institute of Pathology: <http://www.afip.org/telepathology/index.htm>

Interactive Teaching Project in Surgery: <http://av/ucl.ac.uk/itp/>

Next Generation Internet Initiative: <http://www.ngi.gov/apps/>

Az internetes telemedicinának számos formája lehetséges. Alapszinten továbbíthatók rtg-képek, szövettani metszetek és EKG egyik orvostól a másikhoz, abból a célból, hogy a diagnózis felállítása kapcsán konzultálni lehessen, vagy egy specialista véleményét meg lehessen hallgatni. Az „Armed Forces Institute of Pathology” (AFIP)-nál 125 kórboncnok dolgozik 22 alágazatban, akik immáron az interneten keresztül a világ nagy részéről elérhetőek. Ennek a szolgáltatásnak az eléréséhez szükség van a mikroszkóphoz csatlakoztatható nagy feloldóképességű kamerára és a képeket kezelni tudó szoftverre. A képek továbbítása az email-en keresztül történik, majd ezek letöltőd-

nek az AFIP oldalán. A AFIP-nál azután 24 órán belül megtörténik a kiértékelés. Ez a szolgáltatás bizonyos katonai és civil szervezetek számára ingyenes, míg a civil patológusnak alkalmanként 50 dollárt kell fizetnie. A távoli, interaktív telekonzultációk a nagy sebességű hálózatok további fejlesztésével egyre inkább el fognak terjedni. A „Teaching Project in Surgery” keretében az orvostanhallgatók élőben figyelhetnek meg műtéteket, sőt az operáló teammel való interakciókra is lehetőség van. A „Next Generation Internet Initiative” felügyelete mellett az USA-ban folyik olyan nagy teljesítményű hálózatok kifejlesztése, amelyekkel lehetőség fog nyílani valós idejű telemedicinára és távolról kontrollált telemedicinára.

[Ref.: A Royal Society of Medicine tervezi a fenti, valamint további 12 cikk könyv alakban való megjelentetését a következő címmel: *The Doctor's Internet Handbook*. Ezzel kapcsolatban a következő email címen lehet érdeklődni: georgette.pickett@roycosmed.ac.uk. A fentiekben referált cikk szerzője kéthavonta megjelentet egy hírlevelet a következő címmel: *He@lth Information on the Internet*. Ezzel kapcsolatban az alábbi internet címen lehet érdeklődni: <http://www.wellcome.ac.uk/healthinfo/>]

Dervaderics János dr.

Környezetvédelem

Toxikológiai adatok értelmezése klinikai környezetorvostanban. Drexler, H., Göen, Th. (Institut für Arbeitmedizin Universitätsklinikum der RWTH, Panwelsstr. 30, 54070 Aachen, NSzK); Dtsch. med. Wschr., 1998, 123, 807.

Természetes és emberi eredetű környezeti jelentőségű veszélyes anyagok a modern analitikai módszerekkel nyomnyi tartományban is meghatározhatók. A gyakorlatban tevékenykedő orvos, aki a mért értékek értelmezésével foglalkozik, a határ- és referenciaértékek tömegével találja magát szemben. Az oki összefüggés szempontjából döntő a terhelés és a tünet között, hogy az expositio egy olyan tartományban történjen, amely a dózis-hatás vonatkozásában lényegesnek tekintendő.

A klinikai környezetorvostanban a mért eredmények interpretálása az analitikai módszerek kifinomulása miatt nehezebbé vált. A kimutatási határ alatti veszélyes anyag-koncentráció ritkán okoz gondot a kevés szakismerettel rendelkezőknél, szemben a konkrétan mért értékekkel. Gyakran úgy találják, hogy a veszélyes anyagok meghatározásánál a mért számértékre nagyobb figyelmet kell fordítani, mint a dimenzióra. A klinikai farmakológiában a releváns koncentráció (pl. digitalis, theophillin, alkohol) a mikrogramm-gramm pro liter tartományban fekszik. Míg a klinikai környezetorvostanban ezzel szemben a koncentráció sok anyagnál

nano és pikogramm tartományban található.

Veszélyes anyagok a levegőben, vízben, élettelen és biológiai anyagokban vizsgálhatók. A preventív környezetorvostanban a vizsgálatokat az emberi környezetben előforduló veszélyes vonatkozásában, mint a víz, levegő, adott esetben használati tárgyak a szakmai higiéniaiban, végzik és értékelik. A klinikai környezetorvostan előnyben részesíti a humanbiomonitorizálást, mivel csak így lehetséges az egyéni terhelés megbecsülése és az így kapott eredmények értékelése. A szervezet belső terhelése egy idegen anyaggal nemcsak a külső exposíciótól függ, hanem számos

egyéni hatást befolyásoló tényezőtől is. A meghatározott veszélyes anyagterhelést csak úgy lehet értékelni, ha rendelkezésünkre állnak a határreferencia- és összehasonlító értékek. Természetesen újabb problémát jelent, ha különböző veszélyes anyagok egyidejű hatását kell értékelni.

A cikk két jól használható táblázatot tartalmaz. Az első a határ- és referenciaértékekre ad tájékoztatást, míg a második a gyakrabban előforduló veszélyes anyagokról, azok származási helyéről, vizsgálati paramétereiről, a vizsgálandó anyagról, a felezési időről, a mértékről és az irodalomról.

Rengei Béla dr.

S Z O L G A [®]

szakorvosi számítógépes programrendszerek !

A SZOLGA [®] szakorvosi (ambuláns) programok használhatók:

- egyedi szakorvosi rendelőkben;
- csoportpraxisokban;
- szakrendelő intézetekben;
- komplex városi információs rendszereknél;

A rendszer kiszolgálja a minden napi orvosi, asszisztensi adminisztrációs teendőket: receptírás, decurzálas, automatikus leletkészítés, határidőfigyelés, gondozás stb. A rendszer segítségével könnyen elkészíthető a mágneslemez adatszolgáltatás az Egészségbiztosítási Pénztár felé.

Egyéb lehetőségek:

Telefonos információs rendszer, mely lehetőséget biztosít különböző esetleg egymástól távol eső egészségügyi rendszerek (házi orvosi, szakorvosi, laboratóriumi stb.) adatainak rendelési idő alatti azonnali megtekintésére valamint a különböző rendszerek közötti felügyelet nélküli automatikus adatcserére is pl.: az éjszakai órákban.

A komplett rendszerek ára a megrendelt konfigurációtól függ !

HIP Számítástechnikai Kutató, Fejlesztő és Szolgáltató Kft.

Levélcím: 7617 Pécs Pf.: 49. Telefon / Telefax.: (72) 412 - 697, (72) 412-889

Eurohívó: 467 - 5545 / 309-134

LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ

A hepatitis fertőzések immunprofilaxisa a magyar irodalomban

T. Szerkesztőség! Nagy érdeklődéssel olvastam Nemesánszky Elemér dr., Csepregi Antal dr.: „Hepatitis vírusfertőzések immunprofilaxisának gyakorlati vonatkozásai” című cikkét, mely 1998. augusztus 2-án jelent meg a 139. évfolyam 31. számában.

Átnézve a hozzáfűzött szakirodalmi felsorolást, mélyen megbántva vettem tudomásul, hogy a Markusovszky-díjjal kitüntetett cikkünket nem idézték, melyet az Orvosi Hetilap 1993. július 11-én megjelent 134. évfolyam 28. számában lehet olvasni. A terhesek hepatitis B szűrésével és a vírus verticalis transzmissziójával szerzett tapasztalatainkról, melyet dr. Nika Máriával és dr. Mikola István kollégákkal írtunk. Ez az az alapvető és Magyarországon először megjelent cikk, mely a hepatitis B vírus védőoltással való eradikációjának alapjául szolgáló adatokat tartalmazta. A felmérés munkát 1980-ban kezdtük el az ajkai kórházban, majd Veszprém megyében.

Kékesi Zsuzsanna dr.
Nika Mária dr.
Mikola István dr.

T. Szerkesztőség! A „Hepatitis vírusfertőzések immunprofilaxisának gyakorlati vonatkozásai” címmel publikált munkánkkal a prevenció, illetve a vakcináció modern lehetőségeinek, illetve szemléletének összefoglalásával az egészségügyben dolgozó kollégákat kívántuk informálni és stimulálni. Hazánkban ugyanis a WHO által elfogadott szakmai konszenzus direktívái csak nagyon lassan és akadozottan realizálódnak. Meggyőződésünk, hogy magunk részére is ki kell alakítani egy multidiszciplináris együttműködésen alapuló stratégiát, hogy a hepatotrop vírusok által előidézett – az élettartamot megrövidítő, az életqualitásokat megrontó – krónikus májbetegségek eradikálhatóvá válhassanak. Az elmúlt évek tapasztalatai bizonyítják, hogy ezt a munkát az egyes „gyógyszergyártó cégek” aktivitása nem helyettesítheti. Publikációnk tehát nem eredeti tudományos

felfedezéseket vagy prioritásokat ismertető munka. A témával kapcsolatos voluminózus irodalomból illusztris szakreferenseink, illetve dolgozatunk lektorai csak 50 idézet közlését – köztük számos magyar szerző – engedélyezték.

Kékesi Zsuzsanna dr. (és munkatársainak) levelében foglaltakat „Janus-arcúnak” érezzük, hiszen szakmai célkitűzésünkhöz nem fűznek pozitív reflexiót. Távól áll tőlünk az, hogy a terhesek hepatitis-B szűrésével kapcsolatos évtizedes tapasztalataikat összefoglaló publikációjukat (OH, 1993, 134, 1515.) szándékosan hagytuk volna ki hivatkozásaink közül. Említett szerzők által végzett igen értékes munka komoly szakmai elismerést nyert a Markusovszky-díj által, de nyilvánvalóan pozitív hatással volt arra is, hogy a terhesek HBV szűrését Magyarországon már 1995-ben kötelezővé tették. Saját publikációnk „üzenetei” között örömmel említettük azt a tényt, hogy e rendelkezéssel sok anya és még több újszülött nyerhetett HBV-mentes egészséges életet.

Reméljük, hogy közös célunk a Tisztelt Szerzőket is további együttműködésre stimulálja, és „mély megbántódásukat” jelen soraink nyomtalanul feloldják.

Nemesánszky Elemér dr.
Csepregi Antal dr.

A BCG vakcináció eredményei Magyarországon 1929-től: a preventív és immunterápiás alkalmazás értékelése

T. Szerkesztőség! Lugosi dr. által közölt táblázatok feltűntetik az emberi tbc-járvány legfontosabb paramétereit, úgymint 1953 és 1996 között évenkénti bontásban az incidencia, prevalencia alakulását, ill. 1960 és 1982 között a BCG oltások és röntgenvizsgálatok kumulatív számát. A közlemény nyilvánvaló célja a BCG-zés hatékonyságának bemutatása, de a közölt adatokból az olvasó képet nyer a megbetegedés alakulásáról is. A teljesség kedvéért megemlíjtjük – anélkül, hogy a leírtak érdemi részét érintenénk –, hogy a szarvasmarha-gü-

mőkór elleni küzdelem is hozzájárul az erofeszítésekhez, melyek eredményei az epidemiológiai helyzet javulásához vezettek, annál is inkább, mivel Hollandiában, Torontóban, New Yorkban, az NDK-ban a tej pasztörözésével szinte megszűnt a gyermekkori bovin-tbc (2). Hazánkban, mivel a pasztörözött tejmintákból ismételtelen kitenyésztettünk M. bovist, az 50-es évek végétől kezdődően a tej forralását propagáltuk. A szarvasmarha-állomány gümőkór mentesítése pedig kiiktatta ezen fertőzőforrást (1. táblázat).

Tekintettel arra, hogy az emberi tbc-s megbetegedések nagyobb hányadát M. tuberculosis okozta, az elmondottak nem állnak ellentétben a BCG hatásosságáról leírtakkal.

1. táblázat: Nagyüzemi gümőkórmentes szarvasmarha-állomány

| Év | Gümőkórmentesség* (%) |
|------|-----------------------|
| 1963 | 12,4 |
| 1964 | 23,6 |
| 1965 | 32,8 |
| 1966 | 42,0 |
| 1967 | 47,5 |
| 1968 | 54,6 |
| 1969 | 55,4 |
| 1970 | 62,1 |
| 1971 | 72,2 |
| 1972 | 76,3 |
| 1973 | 79,8 |
| 1974 | 80,7 |
| 1975 | 87,6 |
| 1976 | 88,0 |
| 1977 | 93,1 |
| 1978 | 96,9 |
| 1979 | 98,1 |
| 1980 | 100,0 |

*A teljes állományhoz viszonyítva

Irodalom: 1. Dénes L.: A szarvasmarha-gümőkór helyzete Magyarországon. Magyar Állatorvosok Lapja, 1983, 38, 195–201. – 2. Schmiedel, A.: Erkankungen des Menschen durch Mycobacterium bovis in Messner G., Schmiedel A.; Mycobakterien und mycobakterielle Krankheiten Teil VII Gustav Fischer Verlag Jena, 1970.

Fodor Tamás dr.
Pataki Géza dr.

T. Szerkesztőség! Köszönöm a „BCG vakcináció eredményei Magyarországon 1929-től: a preventív és immunterápiás alkalmazás értékelése” című, Orv. Hetil., 1998, 139, 1563–1570. közleményemhez írt hozzászólást. A hozzászólás szerint: „...az emberi tbc-s megbetegedések nagyobb hányadát

M. tuberculosis (typus humanus)* okozta (Magyarországon)*. Az elmondottak nem állnak ellentétben a BCG hatásosságáról leírtakkal." A levélírók szerint tehát Magyarországon a tejből származó Mycobacterium tuberculosis typus bovinus nem jelentett és jelent magas fertőzési kockázatot. Az Országos Élelmezéstudományi Intézet, az Országos Élelmiszervizsgáló Intézet és a Fővárosi Állategészségügyi és Élelmiszer Ellenőrző Állomás szakemberei szerint is Magyarországon a szarvasmarha-állomány 1980. I. 1-jétől gümőkórmentes. A forgalomba kerülő tej és tejtermékek esetleges M. bovis fertőzőitől azonban nem rendelkeznek adatokkal. Javasolom, hogy a Mycobacterium bovis fertőzési kockázatának többszörös regressziós analízissel végzett értékelésére a levélírók használják fel a hozzászólásukhoz mellékelt táblázat: „Nagyüzemi (M. bovis) gümőkórmentes szarvasmarha-állomány alakulása” és az Orsz. Korányi Intézet Diagnosztikai Laboratóriumában rendelkezésre álló M. bovis kitenyésztési gyakoriság idősor adatait.

Lugosi László dr.

A botulizmus a hazai irodalomban

T. Szerkesztőség! Adorján Tibor dr. és munkatársai „A botulizmusról. Öszszefoglalás hat eset kapcsán” című klinikai tanulmánya (OH, 1998, 139, 2495–2500) tanulságos, érdekes munka.

Ami az Irodalom magyar író csoportját illeti, szívesen bocsátjuk a Szerzők rendelkezésére néhány – hazai irodalmunkban (is) megjelent, tizenhét botulizmus esetet feldolgozó – közleményünket. Ezek akár színesíthetik is az irodalom, illetve a figyelem „fehér foltjait”. Nem tudjuk pl., hogy miért pont 1987-től számítják az országos összesítést a 2. táblázaton, noha a botulizmusra vonatkozó (magyar) irodalmi adat már 1954-ből, 1960-ból is szerepel.

Íme a „hazai irodalom” néhány kiegészítése: 1. Barna K., Timaffy M., Brasch Gy. és mtsai: Klinikai megfigyelések botulizmusban. Honvéderős, 1960, XII, 235–238. old. – 2. Ralovich B., Barna K., Brasch Gy. és mtsai: Toxicológiai és bakteriológiai vizs-

gálattal igazolt B-typusú botulizmus. Egészségtudomány, 1966, 10, 342–351. – 3. Barna K., Ralovich B., Bakó M. és mtsai: Újabb botulizmus esetek tanulságai. Orv. Hetil., 1968, 109, 753–755.

Barna Kornél dr.

T. Szerkesztőség! Barna Kornél dr. érdeklődését, kiegészítését és elismerő szavait tisztelettel megköszönjük. Az irodalmi hivatkozások kiegészítését, szíves engedelmevel, úgy tekintjük, mint dolgozatunk hiányosságainak feltétlenül indokolt korrekcióját. A bejelentett botulizmus esetekkel kapcsolatban úgy ítéljük meg, hogy a 10 évre visszamenő adatok a lényegyet tekintve elegendő információt szolgáltatnak a T. Olvasó számára. Természetesen lehetett volna korábbra visszamenni az adatok részletezésében, de megítélésünk szerint ez a táblázat áttekinthetősége szempontjából sem lett volna feltétlenül előnyös.

Adorján Tibor dr.
és szerzőtársai

A pectus excavatum feltűnő halmozódása Tatán 1990 és 1992 között

T. Szerkesztőség! A Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartása (VRONY) egyik fontos feladata a különböző fejlődési rendellenességek időbeli és/vagy területi halmozódásának feltárása, a háttérben álló okok tisztázása és a szükséges intézkedések megtétele megelőzésük érdekében. Ph. D. munkám részeként feladatom a csontváz-rendellenességek hazai gyakoriságának értékelése, kóreredetük kutatása és javaslattevés a megelőzésük érdekében tehető lépésekre. Így figyeltem fel a Tatán 1990 és 1992 között előforduló pectus excavatum „járványra”. A pectus excavatum gyakoriságát a szakirodalomban 0,13 és 0,43 ezrelék közé teszik (1). A Tatán született gyermekek köréből 1980 és 1996 között 39 pectus excavatumos esetet jelentettek. Közülük azonban 10 1990-ben, 5 1991-ben és 8 1992-ben született. E három évre számított pectus excavatum tatabányai gyakorisága 23,02 ezrelék (23 eset 999 születésre), amely 82-szerese (!) a nemzetközi átlaggyakoriság (0,28 ezrelék) alapján várt értéknek. Ilyen, egy fejlődési rendel-

lenesség különleges halmozódása ritkán fordul elő. Sajnálatosan az illetékes szakembereknek ez nem tűnt fel, és nem történtek meg ennek oki tisztázására a szükséges lépések, majd intézkedések. Például annak tisztázása, hogy esetleg a pectus excavatum nagyon enyhe megnyilvánulásai is bejelentésre kerültek-e, vagy talán e gyakorta dominánsan öröklődő fejlődési rendellenesség-halmozódás néhány család pectus excavatumos gyermekeire vezethető vissza, vagy esetleg olyan környezeti ártalom érhetette a terheseket, amely ilyen jelentős rendellenesség-halmozódáshoz vezetett. Korábban erre is volt példa és a Down-kór emiatt bekövetkező halmozódása egy kis magyar településen (2) még az Európai Unió illetékes szakembereit is külön kutatási projekt kiírására ösztönözte.

IRODALOM: 1. Degenhardt, V. K. H.: Missbildungen der Rippen-Brustkorbbildungen. In: Becker, P. E. (szerk.): Humangenetik. vol. II. Georg Thieme, Stuttgart, 1964. – 2. Czeizel, A. E., Elek, Cs., Gundy, S. és mtsai: Environmental trichlorfon and cluster of congenital abnormalities. Lancet, 1993, 341, 539–542.

Szekeres László dr.

T. Szerkesztőség! Dr. Szekeres László levelében a pectus excavatum 1990–1992 közötti tatabányai halmozódására hívja fel a figyelmet. A három év alatt a Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartásába (VRONY) 20 pectus excavatumos esetet jelentettek a Tatán született gyermekek köréből, amely az élveszületések számára (890) számítva 22,47 ezrelékes gyakoriságot jelent. A rendelkezésünkre álló, az élveszületések számára vonatkozó adatok a Tatai Tisztiorvosi Szolgálatnál egyeztetésre kerültek, ezért feltűnő a különbség a levélben írt 999 születéshez viszonyítva. Ez utóbbi valószínűleg a Tata környéki települések születésszámát is magába foglalja. Az általunk ismert rangos nemzetközi szakirodalom a pectus excavatum előfordulási gyakoriságát 1,3–4,3 ezrelék közé teszi újszülött- és csecsemőkorban (1). Egy másik, a témával részletesen foglalkozó hazai szakkönyv alapján az iskoláskorú gyermekek és fiatalok körében történt felmérések 2–3% körüli értékre teszik a veleszületett mellkasfali de-

* Zárójelben a szerzői válasz pontosításai

formitások gyakoriságát, amelynek 70–80%-át teszik ki a pectus excavatum esetek. A mellkasfali deformitásoknak mindössze 8%-át fedezik fel már születéskor, 10%-át csecsemőkorban, további 20%-át pedig a 2–5 év közötti életkorban (2). VRONy-ba az 1 éves korig diagnosztizált rendellenességek kerülnek bejelentésre. A fentiek figyelembevételével a megfigyelt gyakoriság az elsőként megjelölt irodalomban közölt adatokkal összehasonlítva 8-szoros (2,8 ezrelék átlag gyakoriságra számítva) emelkedést mutat, míg a levélben jelzett 82-szeres emelkedés minden bizonnyal a régi irodalmi hivatkozásban közölt gyakorisáérték (0,28 ezrelék) nagyság-

rendbeli eltéréseiből adódik. A hazai szerzők ismertetése alapján számított értékhez (kb. 3,5 ezrelék 1 éves korig) képest a növekedés csupán 5,8-szoros. Az 1990-es évek során a VRONy-nak jelentett különböző rendellenességek (jelen esetben a csontvázrendszeri rendellenességeknek csupán töredékét képező pectus excavatum) értékelésekor területegységenként nagy eltérések adódnak, amelyek döntően nem a tényleges előfordulási gyakoriságokat, hanem elsősorban – sajnálatos módon – a bejelentés mértékét tükrözik. Mindezek ellenére az országosan bejelentett pectus excavatumos esetek számához viszonyítva magas a Tatáról jelentettek aránya, így

jogos a felvetés, hogy szükséges e halmozódás okainak tisztázása. Ennek érdekében a szükséges intézkedéseket megteesszük, szívesen együttműködünk a levél írójával. Ezúton is köszönjük, hogy felhívta a figyelmünket egy esetleges valódi halmozódásra, amely elkerülte a VRONy akkori vezetőjének a figyelmét.

IRODALOM: 1. *Buyse, M. L.:* Birth Defects Encyclopedia. Blackwell Scientific Publications, Cambridge, MA, U.S.A., 1990. – 2. *Keszler P., Szabó Gy. J.:* Velezületett mellkasfali deformitások. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1996.

Siffel Csaba dr.

HÍREK

A Sempelweis Orvostudományi Egyetem Tanácsa jubileumi díszoklevelet adományozott az Egyetemen 70, 65, 60, és 50 éve diplomát szerzett orvosoknak és gyógyszerészeknek.

A díszoklevelek átadására az Egyetemi Tanács nyilvános ünnepi ülésén 1998. november 7-én (szombaton) 10.00 órakor került sor.

Rubin díszoklevelet kaptak (70 éves diploma):
Dr. Kautzky László orvos
Dr. Lehoczky Győző orvos
Dr. Szécsi Béla orvos

Vas díszoklevelet kaptak (65 éves diploma):
Dr. Balla Imre gyógyszerész
Dr. Faluhelyi Gyula orvos
Dr. Gorka Tivadar orvos
Hajnal Jánosné Vermes Borbála gyógyszerész
Dr. Mosonyi László orvos
Dr. Nemes Valdemár orvos
Dr. Uray Gusztávné Dr. Salomváry Angéla gyógyszerész
Dr. Zoltán Imre orvos

Gyémánt díszoklevelet kaptak (60 éves diploma):
Dr. Borszék Lászlóné Mertens Magdolna gyógyszerész
Dr. Böszörményi Miklós orvos
Dr. Doby Tibor orvos
Druga Józsefné Kádas Emília Alice gyógyszerész
Dr. Erpf Károly orvos
Faluhelyi János Gusztáv gyógyszerész
Dr. Hetei Alajos orvos
Dr. Horváth Lászlóné Paál Éva gyógyszerész
Dr. Kárpáti Imre orvos
Dr. Kazár György orvos
Kondor Béla gyógyszerész
Dr. Kökényesi Pálné Tóth Sarolta gyógyszerész

Dr. Mezey Pál orvos
Dr. Nemessúry (Fischer) Mihály orvos
Sávoly Lajos gyógyszerész
Sávoly Lajosné Ferenczi Adrienne gyógyszerész
Sperlágh Eszter gyógyszerész
Dr. Szandtner György orvos
Dr. Szeleczy József orvos
Dr. Szimonisz László orvos
Dr. Tauber László orvos
Dr. Tiroler Zoltán orvos
Dr. Váczy László orvos

Arany díszoklevelet kaptak (50 éves diploma):
Ambrusné Nádassy Zsuzsanna gyógyszerész
Dr. Annau Ella orvos
Dr. Argay István orvos
Dr. Bakonyi Veronika orvos
Dr. Baranyai László orvos
Dr. Berzy Ilona orvos
Betegh Károly gyógyszerész
Dr. Bognár Zoltán orvos
Dr. Bölönyi Ferenc orvos
Czurkó Magdolna gyógyszerész
Dr. Csanda Endre orvos
Dr. Dibó Teofil Miklós orvos
Dr. Domány Zoltán orvos
Dr. Domonkos Károlyné Werner Lukrécia gyógyszerész
Dr. Dosa András gyógyszerész
Dr. Élő Györgyné Tuboly Éva gyógyszerész
Engelmann Zoltánné Radics Margit gyógyszerész
Faluhelyi János Gusztáv gyógyszerész
Dr. Farkas Iván orvos
Dr. Fekete Ágnes orvos
Fekete Lászlóné Luttor Judit gyógyszerész
Dr. Ferenczi György orvos
Dr. Fráter Miklós orvos
Dr. Frivaldszky Kornélia orvos
Dr. Füst Imréné Német Klára gyógyszerész
Dr. Gáll Mária orvos
Dr. Gencsy Lili orvos
Dr. Gimes Rezső orvos
Dr. Gyurkicza Blanka orvos
Dr. Haraszthy Dénes orvos

Heszlényi Józsefné Sik Helga gyógyszerész
Dr. Hodosi Julianna orvos
Hollós Róbert gyógyszerész
Dr. Hollósi János orvos
Iregy Eszter Margit gyógyszerész
Isépy Józsefné Schudich Klára gyógyszerész
Dr. Jegesi Leontin orvos
Dr. Kinál Olivér orvos
Dr. Kis Károly orvos
Dr. Kovács András orvos
Dr. Kulcsár Lajos orvos
Dr. Lázár Valéria orvos
Dr. Lechner Ferenc orvos
Dr. Maertens Mária orvos
Dr. Miltényi Miklós orvos
Nagy Jenőné Antal Ilona gyógyszerész
Dr. Nyilas Endre orvos
Dr. Pál László orvos
Pásztor György gyógyszerész
Dr. Pichler Anna orvos
Ruby Ernőné Mátyássy Erzsébet gyógyszerész
Dr. Sikovics József orvos
Dr. Szabolcs Paulina orvos
Szalai Imréné Erdélyi Márta gyógyszerész
Szécsi Ferencné Ferenczy Sarolta gyógyszerész
Szirmai Kornélné Retter Éva gyógyszerész
Dr. Tamás Endre orvos
Dr. Tarnódi Nagy Béláné Balás Magdolna gyógyszerész
Dr. Tórnóci József orvos
Toronyiné Mess Irén gyógyszerész
Dr. Vágó László orvos
Valu József gyógyszerész
Dr. Varga László orvos
Veres Judit gyógyszerész
Dr. Vidra Gyula József orvos
Dr. Vincze Erzsébet orvos
Dr. Walsa Róbert orvos
Wolff Lajosné Majoros Gizella gyógyszerész
Dr. Zeffner Jenő orvos
Dr. Zolnay László orvos
Dr. Zulik Róbert orvos
Dr. Zsombók György Mátyás orvos

Folyó év november 14-én európai allergia értekezletet hívtak össze Brüsszelben, melyre öt közép-kelet-európai ország is meghívást kapott. A magyar küldöttség 5 főből állt, a munkában 114 küldött vett részt. Az összejevetelen egy 'Consensus Paper' javaslatot vitattak meg, mely az allergia epidemia, közegészségügyi és kutatási vetületeit foglalta magában. Ezt az elabórátumot előzőleg egy európai szakértékből álló 19 tagú bizottság dolgozta ki. Az egynapos ülés során kiderült, hogy az európai allergológusok jelenlévő küldöttei mind a jelenlévi helyzetet, mind a tennivalókat egyformán ítélik meg, vagyis a közös fellépésnek, illetve munkának (együttműködésnek) semmilyen jelentős elvi akadály nincs. Kiderült továbbá az is, hogy az egyre szélesedő allergia epidemia Európa-szerte – országoként természetesen különböző mértékű – hivatásos intézkedések tesznek szükségessé.

A Magyar Rehabilitációs Társaság Mozgásszervi Szekciója 1999. május 21-én, pénteken, Budapesten tudományos ülést

rendez az Országos Orvosi Rehabilitációs Intézetben, melynek programját a Baleseti Mozgássérültek Rehabilitációs Osztálya állítja össze.

Ezen rendezvényt egy napon kívánja az MRT megtartani a hagyományos Fialatok Fórumát.

Várjuk 35 éven aluli, rehabilitációval foglalkozó szakemberek jelentkezését. Az előadások ideje max. 8 perc.

A szokásnak megfelelően az előadásokat zsűri fogja elbírálni és a legjobbakat jutalmazza.

Program: De. 10 órától MRT Szekció tudományos ülése, kb. 14 órától Fialatok Fóruma. Helyszín: OORI Budapest, XII. ker. Szanatórium u. 2. Kultúrház.

Esetleges étkezési igényt kérjük előre jelezni.

Fialatok Fórumára előadás bejelentésének határideje: 1999. április 15.

Cím: Dr. Vén Ildikó, OORI, Budapest 123, Pf. 1. 1528

A jelentkezési lapon kérjük feltüntetni az előadó nevét, születési évét, a társszerzők nevét, munkahelyét és az előadás címét.

ORKI által engedélyezett asztali injekciós tű-megsemmisítő (égető) eladó.
Tel.: 319-4490.

Az Orvosi Hetilap 1998, 139, 2688. oldalán megjelent OH-QUIZ-re (LXXX. sorozat) helyes megfejtés nem érkezett.

Újonnan épült orvosi centrumban igényes rendelők kiadók. Recepció, váró biztosított. Kulturált környezet, jó megközelíthe-tőség.

Bp. III. ker. Bécsi út 61., a Kolosy tér közelében. Érdeklődni: 436-7330

UTILIS 1.0 házi-, gyerek-, üzemorvosi rendszer egyben. Az összes TB és finanszírozott OEP jelentést elkészíti (50 000 Ft). Bevezető ár 25 000 Ft (dec. 31-ig). Kérje ingyenes postai demoverziókat. (1) 256-7076, (20) 9-686-373, (1)418-0270, (20) 9-524-536.

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

A mosonmagyaróvári Karolina Kórház-Rendelőintézet kórházigazgatója pályázatot hirdet az *Anesztéziológiai és Intenzív Terápiás osztály osztályvezető főorvosi* állásának betöltésére.

Az állás 1999. január 1-től tölthető be.

Bérezés megegyezés szerint.

A lakáskérdés tárgyalás alapját képezi.

Érdeklődni dr. Vörös László kórházigazgatónál lehet a 96/215-435-ös telefonszámon.

Budai MÁV Kórház (1528 Budapest, Szanatórium u. 2/a) főigazgató főorvosa pályázatot hirdet 1999. január 1-től megüresedő orvosi állás betöltésére, belgyógyász szakvizsga előtt álló vagy belgyógyász szakvizsgával rendelkező orvos részére a Klinikai Rehabilitációs Osztályon. Pályázathoz mellékelni kérjük: Részletes szakmai önéletrajz, diplomamásolat, egyéb képesítést igazoló oklevelek másolata. Juttatások és egyéb információk: MÁV 100%-os szabadjegy. Bérezés a Kjt. szerint.

A Fővárosi Önkormányzat Károlyi Sándor Kórház és Rendelőintézet orvos igazgatója (1041 Budapest, Nyár u. 103.) pályázatot hirdet az *Intézet Baleseti sebészeti szakrendelésére, szakképzés nélküli, frissdiplomás orvos* részére. Érdeklődni: dr. Záh István osztályvezető főorvosnál, 1041 Budapest, Árpád út 126., tel.: 369-7457

A Fővárosi Önkormányzat Péterfy Sándor u. Kórház-Rendelőintézet (1076 Budapest, Péterfy Sándor u. 8-20.) főigazgatója pályázatot hirdet a *Patológiai Osztályon szakorvosi állás* betöltésére (szakvizsga előtt állók vagy pályakezdekők is jelentkezhetnek). Kiemelt bérezés. A pályázatot dr. Ferenczi István főigazgató úrnak kell benyújtani a Kórház címén. Felvilágosítást dr. Skaliczky József osztályvezető főorvos ad. (Tel.: 461-4750)

A Fővárosi Önkormányzat Péterfy Sándor u. Kórház-Rendelőintézet (1076 Budapest, Péterfy Sándor u. 8-20.) főigazgatója pályázatot hirdet az *A-Belgyógyászati Osztályon (infektológia-onkológia profilú belosztály) szakorvosi állás* betöltésére.

Pályázati feltétel: belgyógy. szakorvosi képzettség, 35 év korhatár, de szakvizsgához közel állók is pályázhatnak.

A pályázatot dr. Ferenczi István főigazgatónak a Kórház címén kell benyújtani. Felvilágosítás: prof. dr. Ludwig Endre oszt. vez. főorvosnál. (Tel.: 461-4729)

Vezető gyógyszerképviselőt keres Budapest területére termékmanagert, pszichiátriai szakvizsgával, továbbá Zalaegerszeg, Nagykanizsa környékre orvoslátogatót, belgyógyász szakvizsga előnyt jelent. 1525 Budapest, Pf.: 601. Haris Humán Stúdió, tel./fax: 214-9165

Belgyógyász, ált. orvostan, házi orvos szakorvosokat keres főállásba az ország egész területéről most induló székesfehérvári magánügyleti szolgálat. Jogosítvány szükséges, saját gépkocsi előny. Exkluzív munkakör – különleges munkabeosztás – teljesítményarányos bérezés. Szakmai önéletrajzzal mellékelni fényképes jelentkezéseket várunk az „Inspekció” 6701 Szeged, Pf. 2422 címre.

MÁV Kórház (1062 Budapest, Podmaniczky u. 111.) főigazgató főorvosa pályázatot hirdet a *Szemészeti osztályon az osztályvezetői főorvosi állás* betöltésére.

Pályázati feltételek:

– általános orvosi diploma,

– szemészeti szakorvosi képesítés.

Előnyt jelent: tudományos fokozat, tudományos munkában való aktív közreműködés, valamint az osztály profiljának megfelelő, legalább 5 éves szakmai gyakorlat, idegen nyelv-

ismeret. Bérezés a Kjt., valamint a KSz-ben foglaltak szerint, vasúti kedvezmény.

A pályázatnak tartalmaznia kell:

– pályázati kérelem,

– a pályázó részletes önéletrajza, eddigi szakmai, vezetői és tudományos munkájának részletes ismertetése.

A pályázathoz csatolni kell:

– egyetemi végzettséget, szakképzést, idegen nyelvtudást, egyéb szakmai képesítést tanúsító okirat hiteles másolatát,

– érvényes, három hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítványt.

A pályázatot a MÁV Kórház–Budapest főigazgató főorvosához kell benyújtani, a megjelenést követő 30. napig. Tel.: 269-5581

Ferencvárosi Egészségügyi Szolgálat (1095 Budapest, Mester u. 45.) igazgató főorvosa pályázatot hirdet *Neurológiai szakrendelés* ellátására.

Pályázati feltételek:

– orvosi diploma,

– neurológiai szakvizsga,

– szakvizsga után megszerzett 5 éves kórházi vagy klinikai gyakorlat,

– EMG vizsgálatokban való jártasság,

– szakmai önéletrajz,

– erkölcsi bizonyítvány,

Előnyt jelent: EMG vizsgálatokban való jártasság.

Bérezés a Kjt., illetve megegyezés szerint. Az állás azonnal betölthető.

Jelentkezési határidő: a megjelenéstől számított 30 nap.

Pályázat benyújtása: dr. Bodnár Attila igazgató főorvos titkársága.

Keresünk házi orvosot vagy általános orvosi szakvizsgával, illetőleg e körben 10 éves gyakorlattal rendelkező egyéb szakképzésű orvosokat. Budapest III. kerületének sürgősségi-ügyleti betegellátásra. Licenc-vizsgával és 2 éves gyakorlattal rendelkező, oxiológiai képzettségű házi orvosot rezidensek, továbbá nyugdíjasok részére is lehetőség nyílik. Érdeklődni a 250-3829-es telefonszámon lehet.

Hungarian Medical Journal

December 20, 1998. Volume 139. No. 51.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSKY LAJOS' FOUNDATION

Orvosi Hetilap

139. évfolyam 51. szám – 1998. december 20.

A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította – Established by
MARKUSOVSKY LAJOS
1857

Főszerkesztő – Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes – Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

Szerkesztőbizottság – Editorial Board

Boda Domokos dr., Eckhardt Sándor dr., Hankiss János dr., Ihász Mihály dr., Jakab Ferenc dr., Jobst Kázmér dr., Károlyi György dr., Lampé László dr., Nász István dr., Ozsváth Károly dr., Paál Tamás dr., Petrányi Gyula dr., Rák Kálmán dr., Ribári Ottó dr., Romics László dr. és Tulassay Zsolt dr.

Szerkesztőségi főmunkatársak – Senior editors
Papp Miklós dr. és Regöly-Mérei János dr.

Szerkesztők – Editors

Betkó János dr., Blázovics Anna dr., Btáge Zsuzsanna dr., Dinya Elek dr., Gerencsér Ferenc dr., Hardy Géza dr., Incze Ferenc dr., Lengyel Gabriella dr., Pár Alajos dr. és Walsa Róbert dr.

Tanácsadó testület – Advisory Board

Brooser Gábor dr., Forgács Iván dr., Lépes Péter dr. és Sótónyi Péter dr.

Elnök – President

G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

G. Ács dr. (New York), R. Berensmann dr. (Stuttgart), M. Classen dr. (München), H. Falk dr. (Freiburg), P. Ferenci dr. (Wien), M. Hahn dr. (Erlangen), L. Iffy dr. (New Jersey), N. J. Lygidakis dr. (Amsterdam), N. McIntyre dr. (London), K. Meyer zum Büschenfelde dr. (Mainz), G. Nagy dr. (Sidney), L. Okolicsanyi dr. (Padova), M. Palkovits dr. (New York-Budapest), J. Reichen dr. (Bern), H. Thaler dr. (Wien), T. Tsuji dr. (Okayama), G. Weber dr. (Indianapolis)

Kiadja a Springer Orvosi Kiadó Kft., Budapest VIII., Múzeum u. 9. 1088.
Levél cím: Budapest., Pf.: 94. 1327.

A kiadásért felel: a Springer Orvosi Kiadó ügyvezető igazgatója
Szerkesztőség: Budapest VIII., Múzeum u. 9. 1088.

Levél cím: Budapest Pf.: 94. 1327 Telefon: (361) 266-25-14. Telefax: (361) 266-23-35
Internet elérhetőség: <http://www.pro-patiente.hu>
Készült: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 98.5240
Felelős nyomdavezető: Nagy Iván ügyvezető igazgató
INDEX: 25674 – ISSN 0030-6002

Some new advances and debated questions in intensive care in the 90-ies

Incze, F. 3059

CLINICAL STUDIES

Experiences with preventive treatment by low-molecular-weight heparin (nadroparine-calcium) in non-surgical disorders

Martyin, T., Jakucs, J., Iványi, J., Kis, E., Varga, I., Mellár, E. 3065

ORIGINAL ARTICLES

Effect of sandostatin on secretion of adrenocorticotropin, cortisol and neurohypophysial hormones in acromegaly

Julesz, J., Vecsernyés, M., Szász, A., Szabados, É., Tóth, I., Laczi, F. 3071

CLINICAL RESEARCH

Use of genom structure (VNTR) studies in follow up of allogeneic bone marrow transplantation

Páldi-Haris, P., Bartha, A., Bártai, Á., Nahajevszky, S., Pálóczi, K., Földi, J. 3075

RARITIES

Giant cell interstitial pneumonia (GIP)

Barzó, P., Barna, T., Tiszlavicz, L., Kovács, A. 3079

FROM THE LITERATURE

3085

NEWS

3102

Előfizetésben terjeszti a Magyar Posta Rt.
Előfizethető a hírlapkézbesítőknel és a Hírlapelőfizetési Irodában (1089 Budapest, Orczy tér 1., levél cím: HELP, Budapest 1900 tel.: 303-34-41), ezen kívül Budapesten a Magyar Posta Rt. Hírlapelőfizetési és Elektronikus Posta Igazgatósága kerületi ügyfélszolgálati irodáin, vidéken a postahivatalokban vagy postautalványon, valamint átutalással a HELP 215-96162 pénzforgalmi jelzőszámra. Előfizetési díj egy évre 8580,- Ft, félévre 4860,- Ft, negyedévre 2850,- Ft, egyes szám ára 220,- Ft
Subscription fee: DEM 90 per vol plus DEM 150 postage and handling

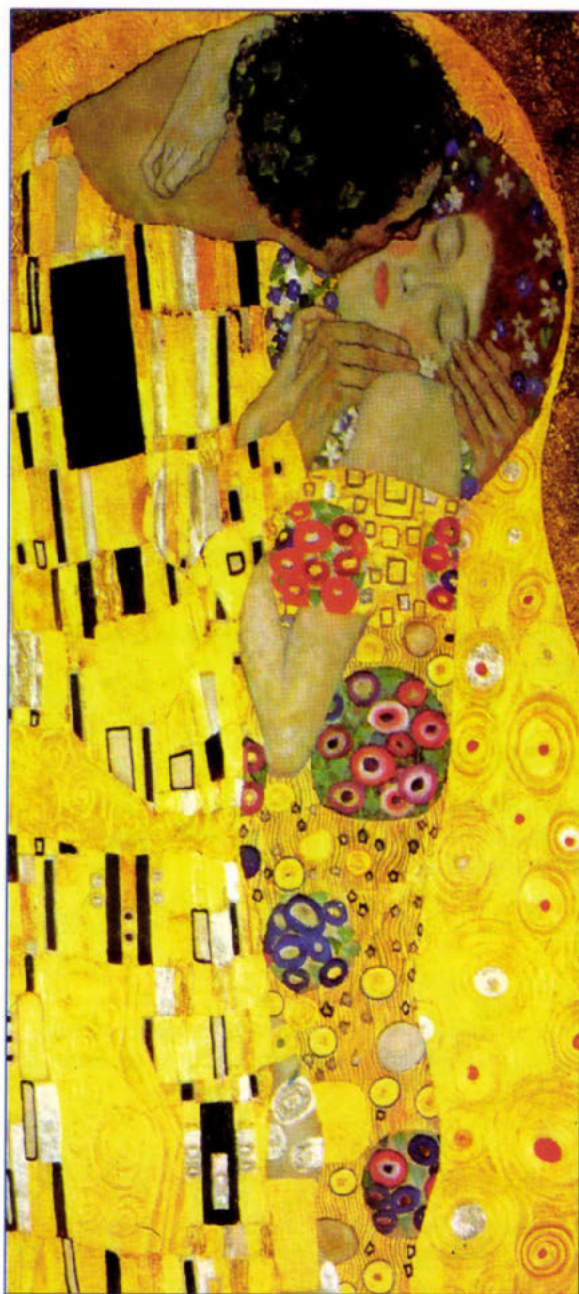


"A virágnak megtölteni nem lehet...!"

FERTILAN[®]

SÜRGŐSSÉGI TABLETTA
A NEM KÍVÁNT TERHESSÉG
MEGELŐZÉSÉRE.

Az eseményt követő
72 órán belül 2 tablettá,
majd **12** óra múlva
újabb 2 tablettá
bevétele szükséges.



RICHTER GEDEON RT.

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. • Postacím: 1475 Bp. 10., Pf. 27. • Telefon: 431-4000

Bővebb felvilágosításért, kérjük forduljon osztályunkhoz:

RICHTER GEDEON RT. Nőgyógyászati Marketing Osztály

1103 Budapest, Gyömrői út 44. • Telefon: 431-4388 • Fax: 431-4449

Néhány újabb eredmény és vitatott kérdés az intenzív betegellátásban az 1990-es években

Incze Ferenc dr.

Szent Rókus Kórház és Intézményei Budapest, Anaesthesiológiai és Intenzív Betegellátó Osztály (osztályvezető főorvos: Elek Jenő dr.)

A szerző először a szupranormális oxigénkínálatra vonatkozó vitával és az azt lezáró Consensus Conferenciával foglalkozik, majd kitér a regionális szöveti oxigenizáció jelentőségére, melynek a splanchnicus területen való indirekt mérésére a prognosztikai indexnek is alkalmas ún. tonometria szolgál. Ismerteti a folyamatos vérgázanalízis lehetőségét és az agyi keringés megítélésére született új módszereket: az $ajvDO_2$ mérését és a közel infravörös spektroszkópiát (NIRS). Ezután a szerző az O_2 -elérhetőséget meghatározó új oxigenizációs paramétereket (p_x , c_x , Q_x) taglalja. Végül az egészségügyi költségek csökkentését célzó két új amerikai koncepciót tárgyal: a rugalmas monitorozást és a szubakut központok létesítését.

Kulcsszavak: szupranormális oxigenizáció; tonometria; folyamatos vérgázanalízis; közel infravörös spektroszkópia; O_2 -elérhetőség; rugalmas monitorozás; szubakut központok

Az intenzív terápia egyik központi kérdése a beteg globális és regionális oxigénellátásáról való gondoskodás. A „hogyan” azonban már vita tárgya. Shoemaker és mtsai (23) 1988-ban arról a megfigyelésről azámoltak

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány

Rövidítések: AB = antibiotikum, antibiotikus; ADP = adenzin-difoszfát; $ajvDO_2$ = az artériás és juguláris vénás vér oxigéntartalmának különbsége; ARDS = adult respiratory distress syndrome = felnőttkori akut légzési elégtelenség; ATP = adenzin-trifoszfát; B. E. = base excess = bázisfölösleg; CBF = cerebral blood flow = agyi vérátáramlás; CD = compact disc; CEO_2 = cerebrális oxigénextrakció; CI = cardiac index = a szívperctérfogat 1 m^2 testfelületre eső része; CMRO₂ = cerebrális metabolikus O_2 -fogyasztási ráta; C. O. = cardiac output = szívperctérfogat; $\dot{D}O_2$ = delivery of oxygen = oxigénkínálat; F_iO_2 = inspiratorikus O_2 -hányad; ICP = intracranial pressure = koponyaüri nyomás; ITO = intenzív terápiás osztály; MODS = multi organ dysfunction syndrome = többszervi működészavar szindróma; MOF = multi organ failure = többszervi elégtelenség; NIPSDs = non invasive pressure support delivery system; nem invazív nyomástámogatást nyújtó (lélegeztetési) rendszer; NIRS = near infrared spectroscopy = közel infravörös spektroszkópia; O_2ER = oxigén extrakciós ráta, az artériás vérből kivont O_2 %-aránya; PAC = pulmonary artery catheter = Swan-Ganz-féle pulmonalis artériás ballonkatéter; paO_2 = artériás oxigénnyomás (Hgmm, kPa); $paCO_2$ = artériás szén-dioxid-nyomás (Hgmm, kPa); pCO_2 (szén-dioxid-nyomás (Hgmm, kPa); pHa = artériás pH; pHi = az intestinalis nyálkahártya pH-ja; $p\bar{v}O_2$ = a kevert vénás vér oxigénnyomása (Hgmm, kPa); SAC = subacute center = szubakut begéllátó központ; SaO_2 = az artériás vér oxigénnel való telítettségének %-aránya; SIRS = systemic inflammatory response syndrome = általános gyulladási válaszszindróma; $SjvO_2$ = a jugularis vénás vér oxigénnel való telítettségének %-aránya; $S\bar{v}O_2$ = a kevert vénás vér, oxigénnel való telítettségének %-aránya; UH = ultrahang (képalkotó eljárás); $\dot{V}O_2$ = oxigénfogyasztás

Some new advances and debated questions in intensive care in the 90-ies. Author is first dealing with the debate about supranormal oxygen delivery and with the Consensus Conference, closing the debate. Author is emphasizing the significance of the regional tissue-oxygenisation, which can be measured – in the splanchnic region – indirectly by tonometry, suitable for prognostic index too. The continuous blood gas analysis became already a fact and for the estimation of the cerebral circulation are also developed new methods: the measurement of the $ajvDO_2$ and the near infrared spectroscopy. Author outlines the new parameters, determining the oxygen-availability (p_x , c_x , Q_x). Finally, author is discussing two new american concepts for reducing health-care costs: flexible monitoring and subacute centers.

Key words: supranormal oxygenation; tonometry; continuous blood gas analysis; near infrared spectroscopy; oxygen-availability; flexible monitoring; subacute centers

be, hogy sebészi betegek közül azok, akiknek szívperctérfogata, $\dot{D}O_2$ -je és $\dot{V}O_2$ -je magas volt, vagyis eleget tudtak tenni a fokozott anyagcsere igényeinek, meggyógyultak, azok pedig, akiknek fenti értékeik alacsonyak voltak (oxigénadósságuk alakult ki), szervei elégtelenség következtében meghaltak.

Ebből kiindulva fejlesztették ki egyrészt a kritikus $\dot{D}O_2$ fogalmát (amelynek értéke alatt a $\dot{V}O_2$ függővé válik a $\dot{D}O_2$ -tól), másrészt azt a terápiás koncepciót, hogy a CI, $\dot{D}O_2$ és $\dot{V}O_2$ szupranormális szintre ($>4,5\text{ l/perc/m}^2$, $>800\text{ ml/perc/m}^2$ és $>170\text{ ml/perc/m}^2$) való emelése – kolloidokkal, transzfúzióval, inotrop szerekekkel (elsősorban dobutaminnal), hipertensio esetében vasodilatátorokkal, végső szükségben (fentiekre nem reagáló hypotensióban) vasopressorokkal – megjavítja a körlefolyás kimenetelét. A praeload és a szív teljesítőképességének meghatározására, valamint a kezelés titrálására invazív monitorozást (Swan-Ganz-katéterrel) javasoltak.

Az oxigéntranszport változóinak manipulálása azt a felismerést tükrözi, hogy az áramlással kapcsolatos paraméterek sokkal fontosabbak, mint a nyomással kapcsolatosak.

Shoemaker a „szupranormális” koncepciót számos közleményben és a világot bejáró előadókörútjain propagálta, és elveit sokan el is fogadták és alkalmazták, esetleg kisebb értékekkel ($\dot{D}O_2 >600$, $\dot{V}O_2 >160$,) (13, 29). Edwards (2) azt is felismerte, hogy a septicus betegek nem képesek az oxigént felhasználni: O_2ER -jük 24% (alacsony), az $S\bar{v}O_2$ -jük 75–80% (magas). Ezek az értékek

látszólag jó szöveti oxigenizációt mutatnak, oka azonban valójában az arteriovenosus (balról jobbra) shuntök megnyílása, vagyis az, hogy az arteriális vér felhasználás nélkül, a szövetekhez el sem jutva (!) ömlik a vénás vérbe (29).

A szöveti oxigenizáció klinikai vonatkozásait *Gondos* (7) részletesen elemezte. Kiemelte a paO_2/FiO_2 hányados jelentőségét, mert egyszerűen meghatározható, és értékéből jó közelítéssel lehet a jobb-bal shunt nagyságára következtetni. A globális O_2 -kínálat ($\dot{D}O_2$) az arteriális O_2 -tartalom és a szívperctérfogat szorzata. Tartalmazza a hemodinamikai és az oxigenizációs változókat. *Gondos* (7) talán először vonta le azt a következtetést, hogy a $\dot{V}O_2$ -nek a $\dot{D}O_2$ -től való kóros függősége nem specifikus a septicus betegekre, sőt nem talált bizonyítékot kritikus $\dot{D}O_2$ létére sem. Jó összefüggést talált viszont a $S\dot{V}O_2$ és az O_2ER között. Háromdimenziós ábrázolással *Shoemaker* 2 dimenziós kritikus $\dot{D}O_2$ bizonyítéka [a görbe jellegzetes megtörése (22)] eltűnik, a görbe egyenletessé válik. Rámutatott arra is, hogy a laktátszint követése nem alkalmas gyors változások kimutatására, mert azt elsődlegesen nem a termelődés, hanem az eliminálás befolyásolja (nemcsak a metabolizmus, hanem a lokális keringés stagnálásakor a perfúzió is). Végül *Gondos* (7) megcáfolta azt is, hogy érdemes „szupranormális” $\dot{D}O_2$, $\dot{V}O_2$ és O_2ER értékekre törekedni, elegendő cél az „optimális” értékek elérése. Ugyanerre a következtetésre jut *Gasman* (5) is.

A későbbi években mások is vitatni kezdték *Shoemaker* koncepcióját. Felmerült a kétség a $\dot{D}O_2$ - $\dot{V}O_2$ valóságos összefüggése iránt, mivel a Fick-egyenletben mindkettő kiszámításához ugyanaz a szívperctérfogat-érték a szorzó, tehát egyszerű matematikai összekapcsolódás állhat fenn (5). A $\dot{V}O_2$ meghatározására inkább közvetlen módszereket ajánlottak: indirekt kalorimetria, tömegspektrometria, spirometria. Ezek mintegy 15–20%-kal nagyobb $\dot{V}O_2$ értéket produkálnak, mivel a tüdő O_2 -fogyasztását is tartalmazzák (28). A C. O. mérése is $\pm 15\%$ -os tévedéssel jár. *Trush* (28) további mérési hibaforrásokra mutat rá a termodilúciós C. O.-mérésnél: az injektátum hőmérséklete, volumene, időzítése, a cardialis shunt nagysága, a Hgb O_2 -kötő képességének változása (testhőmérséklet, pH), szerzőnként 1,31–1,39 ml/g között változó nagysága.

Magas FiO_2 (>0,8) esetében azonban a közvetlen $\dot{V}O_2$ -mérések is pontatlanok. További pontatlansági tényező, hogy a respirátorok által szolgáltatott FiO_2 is változó lehet.

Shoemaker vizsgálatainak tervezését, a randomizálás módját is kifogásolták, sőt az eredmények értelmezését is: a túlélők nagyobb keringési tartalékuknak és nem a „szupranormális” kezelésnek köszönhetőek gyógyulásukat.

Shoemaker bírálói nem mindig tudták a túlélőkön elérni a $\dot{V}O_2$ emelkedését (az O_2ER csökkent, mivel a szövetek válaszképtelenek voltak), sőt a $\dot{D}O_2$ fokozását károsnak találták a szívre. A reagáló betegek előzetes kiszűrését ajánlják, dobutamin teszttel. Más szerzőknél a $\dot{V}O_2$ a Fick-számítással nőtt ugyan, de spirométerrel mérve nem. Volt olyan szerző, akinél az agresszív kezelés okozta a halálozást (13).

A nehézség az, hogy a $\dot{D}O_2$ -t lehet ugyan fokozni a C. O., az FiO_2 emelésével és transzfúzióval, a $\dot{V}O_2$ -t azonban – ami pedig magában foglalja a respiratoricus, a cardio-circulatoricus és metabolikus tényezőket az alveolustól a mitochondriumig – nem lehet manipulálni. A szöveti oxigénkivonást (O_2ER) is legfeljebb a Hgb disszociációs

görbénének jobbra való eltolásával lehet fokozni. Ráadásul a globális $\dot{D}O_2$ - és $\dot{V}O_2$ adatok nem tükrözik a szöveti O_2 -kínálatot és felhasználást, nem is beszélve a regionális és fokaliss különbségekről.

Heyland és mtsai (14) meta-analízisükben az irodalomból hét idevágó, összesen 1016 beteget felölelő közleményt elemeztek. A metodológiai értéket 9 szempont alapján pontozták (0–1–2 pont), a maximális pontszám 13 lehetett volna, de a valóságban csak 2 közlemény ért el 9-et, a többi 3–8-at (*Shoemaker* 1988-as cikke 3-at).

Kifogásaik: A vizsgálatok nem voltak „vakok”, nem vették figyelembe a kísérő beavatkozásokat, végül a protokoll- és kontrollcsoportok között nagy volt a kereszteződés (a protokollcsoportból sokan nem érték el a kívánt – szupranormális – paramétereket, a kontrollcsoportból viszont sokan igen). Következtetésük: A szupranormális értékekre való törekvés nem csökkentette szignifikánsan a halálozást. Csak azok a betegek profitáltak általa, akinek a kezelést már a műtéti beavatkozás előtt megkezdték, de figyelembe kell venni az anaesthesia, a műtét hossza, a vérvesztés nagysága és pótlása, az intraoperatív hemodinamikai stabilitás befolyását is. Bizonyítékokra alapozott ajánlás nem hozható. Elkésett, agresszív inotrop kezelés folyadék-lökésre nem reagáló betegnek többet árt, mint használ.

Forst (4) szerint a $\dot{D}O_2$ és $\dot{V}O_2$ pozitív korrelációja nem mindig jelent „patológiás” függőséget. A szupranormális $\dot{D}O_2$ elérése érdekében adott catecholaminok magukban is kalorigén hatásúak (a $\dot{V}O_2$ -t 25%-kal emelik), a sedatívumok viszont ellenkező hatásúak. A laktátszint emelkedése a septicus betegek hypermetabolizmusa és a csökkent hepaticus clearance miatt nem bizonyít szöveti hypoxiát. Mai ismereteink szerint a catecholaminok alkalmazása nem válogatott (preoperatív) betegeken értelmetlen.

Haupt (11) szerkesztőségi cikkben szól hozzá *Hayes* (13) közleményéhez. A 36 „kezelt” beteg 53%-a, a 36 „kontroll” beteg 33%-a halt meg. A „kontroll”-csoportot folyadékpótlással, a Hgb normalizálásával, dobutaminnal és ha kellett, noradrenallinnal kezelték. A „kezelt” csoport annyi dobutamint kapott, hogy szupranormális értékeket érjenek el. Egyik megközelítés sem javított a $\dot{V}O_2$ -n, a laktátacidózison és az alacsony O_2ER -en.

A szupranormális paraméterekre való törekvés azért „divatos”, mert egyszerűen kiegyenlítené az oxigénadósságot, másrészt legyőzné a gyulladás azon hatását, amely megnöveli a diffúziós távolságot a microvasculatúrától a sejtségig: a microvascularis obstructiót, a permeabilitászavart és a következményes interstitialis oedemat. Ezen elméleti előnyök ellenére *Hayes* egy korábbi, 1994-es közleménye (12) szerint is, a szupranormális paraméterek inkább növelték a mortalitást.

A terápiás eljárások finomabb hatásait is figyelembe kell venni: a norepinephrin előnyösebb, mint a dopamin; a folyadékpótlás a vér felhígítása révén rontja a $\dot{D}O_2$ -t és az interstitialis oedema miatt a $\dot{V}O_2$ -t is. A transzfúzió elméletileg növeli a $\dot{D}O_2$ -t, de a sokáig tárolt vér rosszul adja le az oxigént, emellett csökken a vvs-ek deformabilitása, ami rontja a microvascularis áramlást (16).

Úgy tűnik, hogy a túlélő betegek nem az agresszív terápia miatt gyógyulnak meg, hanem azért, mert megvannak a cardiorespiratoricus és metabolikus tartalékaik, így spontán elérik a célparamétereket, fenntartva a hypermetabolizmust. A balról-jobbra shuntok (a praecapillaris sphincterek) megnyílása elmarad, így lehetővé válik a kellő szöveti oxigenizáció és a $\dot{V}O_2$ fokozódása (az oxigénadósság törlesztése) is.

A nem túlélőkön az O_2ER csökken, a $\dot{V}O_2$ nem változik. A betegek nem képesek az aerob anyagcserét fokozni, a megnövelt $\dot{D}O_2$ ellenére. Ez magyarázza a szupranormális paramétereket megcélzó kezelés kudarcát. A $\dot{V}O_2$ emelésének képtelensége egyenesen arányos a halálos kimenetellel.

Ronco és mtsai (20) 9 septikus és 9 nem septikus betegen megállapították, hogy szupranormális $\dot{V}O_2$ -re való törekvés a $\dot{V}O_2$ emelkedése céljából értelmetlen, mert a sepsisnek nem lényeges eleme a $\dot{V}O_2$ -nek a $\dot{D}O_2$ -tól való függősége (a septikus betegek kritikus $\dot{D}O_2$ -je alacsonyabb volt: $3,8 \pm 1,5$ ml/min/kg, mint a nem septikusaké: $4,5 \pm 1,3$ ml/min/kg) és a laktát a hypoxia megbízhatatlan indikátora.

Ezt a vitatott kérdést legjobban pulmonalis arteriáskatéter (PAC) használatának értékelésére 1996. december 6. és 8. között Chicagóban összehívott Consensus Conferencia (19) zárja le.

Arra a kérdésre, hogy a PAC-rel nyert paraméterekkel irányított kezelés javítja-e a septikus vagy septikus shockos betegek túlélését? – a válasz az volt: ez bizonytalan. Az intenzív kezelés első 24 órájában bevezetett Swan-Ganz-katéter nem befolyásolta szignifikánsan az általános betegpopuláció túlélését és nem használt a MOF-os és septikus betegeknek sem, habár hasznos lehet olyan betegcsoportban, amely nem reagál volumen- és kis dózisú inotrop kezelésre.

Arra a kérdésre, hogy a szisztémás $\dot{D}O_2$ szupranormális értékre való növelése a SIRS-szel kapcsolatos szervi diszfunkció kezdete után javítja-e a szervi működést vagy a túlélést? – a válasz az volt: ez bizonytalan. Nyolc tanulmány foglalkozott e kérdéssel, 1320 beteget felölelve. Az eredmények ellentmondásosak. Két tanulmány kivételével, amely fiatal traumás sérültekre korlátozódott, a többi nem hozott meggyőző bizonyítékot, sőt az egyik szerint a mortalitás még fokozódott is. Jelenleg a PAC által vezérelt, szupranormális $\dot{D}O_2$ elérését célzó haemodinamikai beavatkozás *nem ajánlott*. A párhuzamos gyógyeljárások – melyek maguk is befolyásolhatják a $\dot{V}O_2$ -t –, mint a művi lélegeztetés, sedálás és analgesia, mesterséges táplálás, döntőek lehetnek, akárcsak a $\dot{V}O_2$ közvetlen mérése.

Végül arra a kérdésre, hogy a szupranormális $\dot{D}O_2$ elérésére irányuló prospektív hemodinamikai beavatkozások, már a nagy kockázatú műtétek előtt, csökkentik-e a postoperatív szervi diszfunkciót és halálozást? – a válasz az volt: ez bizonytalan. Két közlemény talált ugyan javulást, de ezeket sok metodikai kifogás éri. Értelmezésük így problematikus, extrapolálásuk általános, nagy kockázatú sebészeti populációra nem ajánlott. Lehet, hogy a jó eredmény csak a beteg cardiovascularis tartalékának köszönhető.

Az oxigénkinálat ($\dot{D}O_2$) és -fogyasztás, -felhasználás ($\dot{V}O_2$) számítása, vagy közvetlen mérése csak a szervezet egészére ad (globális) felvilágosítást, de semmit sem mond a regionális oxigénellátásról, pedig közismert, hogy shockban éppen ez csökken: a keringő vér redistribúciója következik be, vagyis kevésbé életfontos (pl. a splanchnicus) területről áttérődik az agy és a szív ellátására. Ez egyrészt a splanchnicus területet rövidre záró shuntok megnyílása, másrészt a splanchnicus microcirculatio elzáródása által jön létre. Az előbbi gyanúsan magas $p\bar{V}O_2$ -t és $S\bar{V}O_2$ -t eredményez, és csak az egyidejű tejsavszint-emelkedés jelzi a hypoxiát (29).

A hypoxia a splanchnicus területen energiadeficitet eredményez: egy glukózmolekulából csak két ATP-molekula keletkezik, szemben a normális O_2 -ellátás melletti 38 ATP-molekulával. (Ez az ATP-produkció a szervezet napi O_2 -fogyasztásának a 85%-át emésztí fel, a maradék az enzimatis reakciókhoz és a nagy

energiájú, bactericid szuperoxid molekulák keletkezéséhez szükséges.) Más szemszögből, a mitochondrium minden felhasznált mol O_2 -ből 1 mol CO_2 -t és 3 mol ATP-t termel. A foszfát: oxigén arány = 3:1. Az energianyeres az ATP hidrolízise révén történik, miközben ADP, P, H^+ és energia szabadul fel.

Hypoxiás állapotban a H^+ -ionból bicarbonát hatására CO_2 keletkezik: $H^+ + HCO_3^- = H_2O + CO_2$. [Az energianyeres többi alternatívájára most nem térünk ki (8).]

Az oxigénkaszád a tüdőalveolustól a sejtek mitochondriumaig 150 Hgmm-ről a subcutan szövet 8–30 Hgmm-én át 1–3 Hgmm-re esik, de a bélnyálkahártya szempontjából a terminális boholyarteria és a boholyhám között legalább 50 Hgmm-es gradiensre van szükség. Ha ez nem biztosított, akkor a nyálkahártya desintegrálódik és ezáltal létrejöhet a bacterialis translocatio. A folyamat visszafordításához a kitágult érpálya (shuntok megnyílása) feltöltése és megfelelő cardialis tartalék szükséges a megnövekedett vérvolumen mozgásban tartásához.

Az egész folyamat idejekorán való felismeréséhez, a terápia hatásának megítéléséhez szellemes módszer a gyomor, ill. vastagbél ún. tonometriája. Az alapötlet nem új és magyar kutatók nevéhez fűződik (Boda, Murányi, 1959), de csak ebben az évtizedben terjedt el a technikai feltételek fejlődése révén.

A tonometria lényege, hogy a hypoxiás körülmények között keletkező (1. fejebb) – a normálisnál több – CO_2 a sejtekből kiffundál a gyomor-bél lumenbe és onnan a gyomorba levezetett nasogastricus sonda szilikonfalú és 2,5 ml fiziológiás sóoldattal feltöltött ballonjába. 30–60–90 percnyi kiegyenlítődési idő után a kiszívott sóoldat pCO_2 -jét, majd az artériás vér HCO_3^- -tartalmát vérgázkészülékben meghatározva, a pHi kiszámítható a

$$6,1 + \log \frac{HCO_3^-}{pCO_2 \times 0,03 \times F}$$

képlettel, amelyben 0,03 = a CO_2 oldékonysági együtthatója, F = az egyensúlyi időtől függő korrekciós faktor.

Ma már a mérés automatizált, a folyadéktonometria helyett gáztometriát használnak, amelynél az egyensúlyi idő csak percek kérdése. A készülék (Datex Tonocap) mutatja a regionális (gastrointestinalis) pCO_2 -t, az end-tidal CO_2 -t és az intramucosus pHi -t (3).

A gastrointestinalis nyálkahártya pHi -jének klinikai jelentőségével Gutierrez (9), Vimlāti (31) és sokan mások foglalkoztak. A beteg felvételekor mért alacsony pHi 88%-os szenzitivitású praedictornak bizonyult intraabdominális tályog és egyéb szisztémás szövődmény, MODS kialakulása és halálos kimenetel vonatkozásában. A 24 órás érték a mortalitás legmegbízhatóbb praedictora.

A pHi a terápia vezetéséhez is megbízható támpont: ha az először normális érték később lecsökken vagy az eleve alacsony értéket *nem sikerül* normalizálni (5 μ g/kg/perc dózissal kezdett dobutammal, volumennel, friss vértranszfúzióval), az rossz, ha viszont *igen*, az jó prognosztikai jel.

A pHi alacsony volta (<7,30) korai figyelmeztetés a romló szöveti oxigenisatióra. Tükrözi vagy a globális $\dot{D}O_2$ csökkenését vagy a citokinek hatását a microvasculaturára. Ennek lehetséges oka: occult vagy kezdődő sepsis, intraabdominális katasztrófa, szívelégtelenség, hypovolaemia splanchnicus hypoperfúzióval, veseelégtelenség miatti metabolikus acidosis, diabeteses ketoacidosis, feltéve, hogy a pHa - pHi >0,15.

Ilyenkor a beteg állapotát gondosan újra kell értékelni, fizikális, hemodinamikai és képalkotó vizsgálatok (tályogkeresés) alapján. Ki kell zárni a katétersepsist. A pHi normalizálásának gyógyszeres eszközei (1. fent + AB-ok) mellett nélkülözhetetlen a kiváltó ok (sebészi góc) eliminálása.

A tonometriás pHi-mérés hibalehetőségeit kiküszöbölő az intraluminális pCO₂ folyamatos mérése száloptikás pCO₂-érzékelővel, amit eredetileg intraarteriális mérésre fejlesztettek ki. Ez egészen új, gyors (válaszideje mindössze 45 másodperc) és megbízható módszer (18, 27).

Ehhez a kérdéskörhöz két – ugyancsak új – fejleményt érdemes hozzáfűzni.

Az egyik annak a technikának a kifejlesztése, amellyel intraarteriális katéteren át folyamatosan lehet a vérgázokat mérni (a paO₂-t, paCO₂-t pH-t és hőmérsékletet közvetlenül, a HCO₃⁻-at, B. E.-t és SaO₂-t pedig számítással). A szenzor átmérője 0,5 mm, polietilén borítással, kovalensen kötött bioaktív felszínnel. 20 G-s radiális kanülön át vezethető be. A válaszidő 15 mp. Az O₂-mérés polarographiásan, miniatűr Clarke-elektrodával, a CO₂ és a pH-mérés száloptikával a mérőhelyre vezetve, a hőmérés thermistorral történik. Az eszközt 72 órán át lehet az arteriában tartani (17).

A másik új fejlemény, hogy ma már nemcsak a splanchnicus terület regionális oxigénellátottsága, hanem az agy oxigénellátása és -fogyasztása is mérhető. Sőt, kétféle metodika is rendelkezésre áll (15, 21).

Az egyik az arteriális oxigéntartalom és a vena jugularis interna oxigéntartalmának különbségén alapul: ajvDO₂. Ez arányos a saturációk különbségével:
$$ajvDO_2 = Hgb \times 1,34 \times (SaO_2 - SjvO_2) + [0,003 \times (paO_2 - pjvO_2)]$$

Ez normálisan 4–8 ml/100 ml vér; 4 ml alatt agyi hyperaemiát, 8 ml fölött agyi ischaemiát jelent. Ezzel egyenértékű az agyi arteriális és venás (bulbus jugularis) vér saturációjának különbsége: (SaO₂–SjvO₂), ami az agyi O₂-extractiót reprezentálja. A bulbus jugularis vérenek saturációja az oda felvezetett száloptikás érzékelővel folyamatosan mérhető. Értéke tükrözi az agyi CMRO₂/CBF arányt. Normálisan 55–75%. Az alsó határ alatt súlyos ischaemiát, a felső fölött agyi hyperaemiát, ICCP-emelkedést jelez. Mindkettőt kezelni kell.

Normális CEO₂ 45–25%
$$[CEO_2 = (SaO_2 - SjvO_2)]$$

e fölött az oxigénkínálat elégtelenségéről, alatta fokozott CBF-ról van szó (26).

A másik módszer a közel infravörös spektroszkópia (NIRS). A közel infravörös fényforrás 650–1100 nm hullámhosszúságú fényt bocsát ki, amely áthalad a bőrön, koponyacsonton, néhány cm mélységig az agyon, majd visszatér a felszínre, ahol szenzor érzékeli az oxi- és deoxi-Hgb által különböző mértékben elnyelt fényt. Minél távolabb van egymástól a fényforrás és az érzékelő, annál mélyebb lesz a penetráció. Száloptikás spektrofotometriás katéteres oximetria a NIRS-szel együtt a regionális Hgb-saturatio on line mérését teszi lehetővé, vagyis az agyállomány oxigénellátásának és CEO₂-jának megítélését. A Somanetics Invo 3100 készülékhez 2 érzékelő tartozik, az egyik a fényforrástól 1 cm-re, a másik 2,7 cm-re, így 2 cm mélységről ad információt. A számítógépes algoritmussal meghatározott saturatio – 4 mp-enként változva – megjelenik a képernyőn, trenddel és riasztással.

A kétféle saturatio-meghatározási módszer óránkénti átlaga jól egyezik (r = 0,819), de akut változásnál már kevésbé (r = 0,63), 55%-os saturatio alatt pedig már egyáltalán nem (15), ezért jelenleg a NIRS még nem ajánlható a klinikai gyakorlat számára, de a szenzorok nagyobb távolsága (a fényforrástól 3, ill. 4 cm-re) javíthat a megbízhatóságon.

Oxigénkínálat és -fogyasztás, a szöveti oxigenizáció témakörébe tartozik az az új koncepció és annak komputer szoftver verziója, amelyet Siggaard-Andersen O. és fia (25) fejlesztett ki a vérgázvizsgálatok mélyebb értelmezésére, aminek segítségével optimalizálni lehet a szövetek számára az oxigén elérhetőségét. Az elv nálunk csak egyesek előtt ismert (30), a gyakorlatban pedig valószínűleg azért nem, mert csak a legújabb generációs, drága, oximéterrel kombinált vérgázanalitikai készülékek képesek az új paraméterek kiszámítására.

Az új oxigenizációs paraméterek bevezetésére azért volt szükség, mert a konvencionális paO₂ és SaO₂ között csekély, a paO₂ és az arteriális oxigéntartalom (CaO₂) között egyáltalán nincs korreláció.

Az új paraméterek (24): p_x: az oxigén extrakciós nyomása = az az arteriális oxigénnyomás, ami 2,3 mmol/l (5,1 ml/100 ml vér) O₂ extrakciója után marad az arteriális (most már venás) vérben. Ez normálisan 5 kPa = 38 Hgmm = p_vO₂. A p_x az arteriális vér oxigénszállító kapacitásának a mértéke, tükrözve a paO₂, CaO₂ és a p50 kombnált hatását.

A p_x a normálnál alacsonyabb lesz [< 34 Hgmm = 4,5 kPa], ha a paO₂ és az effektív Hgb-koncentráció (norm.: 8,4–9,5 mmol/l) [effektív Hgb = teljes Hgb koncentráció – (COHgb konc.+methemoglobin konc.+foetalis Hgb-konc.)] és a p50 (norm.: 3,58 kPa = 26,8 Hgmm) alacsony (a Hgb affinitása az O₂ iránt a normálnál nagyobb). Ilyenkor az arteriális vér nem alkalmas a szövetek oxigénnel való ellátására.

c_x: az arteriális vérből extrahálható O₂ koncentrációja. Normálisan 2,3 mmol/l (5,1 ml/100 ml vér).

Q_x: oxigénkompenzációs faktor = $\frac{2,3 \text{ mmol/l}}{c_x}$

Ez a szívperctérfogatnak az a növekménye, ami ahhoz kell, hogy normális p_vO₂-t, vagyis 5 kPa-t tartson fenn (normálisan: 1,0). Ha ez magas, ez is azt jelzi, hogy az arteriális vér nem alkalmas a szövetek normális oxigénellátására.

Ez a három paraméter mutatja az O₂ elérhetőségét (24) a vérből a szövetek számára, összefoglalva az arteriális vér fontos sajátosságait: a paO₂-t, az aktív-effektív Hgb-koncentrációt (= oxigénszállító kapacitást) és a Hgb-nek az O₂-hez való affinitását: p50. [A p50 az a paO₂, amely mellett a SaO₂ = 50%. Ez határozza meg a Hgb diszociációs görbéjének az elhelyezkedését: értéke pH 7,4-nél 26,8 Hgmm, pH 7,2-nél 33 Hgmm, ilyenkor az O₂ iránti affinitás csökkent, a diszociációs görbe jobbra tolt (szövetek), pH 7,6-nál 22,2 Hgmm, ilyenkor az O₂ iránti affinitás fokozott, a görbe balra tolt (tüdő)].

Balra tolt Hgb diszociációs görbe esetén a p_vO₂ a normálnál alacsonyabb lesz: 3,8 kPa = 29 Hgmm. Ilyen mérsékelt esés még elviselhető, de 2,6 kPa érték (= 20 Hgmm) már agykárosodást okoz.

Az új paraméterek alkalmazásának számítógépes algorit-musa CD-n kapható, egyszerűsített változata közleményben jelent meg (25). A szoftver koordináta-rendszerébe be van jelölve

a beteg oxigenizációs állapota és az is leolvasható, hogy milyen paraméter(ek)et kell megváltoztatni az állapot normalizálásához.

A terjedeleme korlátozottsága miatt már csak felsorolás-szerűen említek még néhány olyan területet, amelyben lényeges haladás történt ebben az évtizedben: nem invazív szívperctér-fogat-mérés, ARDS-kutatás, tartós lélegeztetés, betegsúlyosság és prognosztikai pontrendszerek, kis volumenű shock-talanítás 7,5%-os NaCl-dal + kolloidokkal, a szívre vonatkozó elektrofiziológiai ismeretek és antiarrhythmias kezelés (radiofrekvenciás ablatio), EKG-utópotenciálok vizsgálata, arteriális nyomáshullámanalízis lélegeztetett betegeken, mechanikus keringéstámogató műszerek, pacemakerok tökéletesítése (implantabilis cardioverter-defibrillátorok), cardiopulmonalis resuscitatio új módszerei, pulmonális embolia thromboliticus kezelése, a stroke és a koponyasérülések kezelése, mesterséges táplálás enterális és parenterális módszerei, akut veseelégtelenség kezelése (dialízis és hemofiltráció), transzfúzió és autotranszfúzió, percutan dilatatív tracheostomia, UH-vezérelt centrális vénakatéterezés, nitrogen-monoxid-kutatás stb.

Csak egyetlen új irányzatot szeretnék még ismertetni, amely szöges ellentétben áll az eddigi koncepciókkal. Az új szemlélet felmerülése annak az ellentmondásnak a következménye, hogy míg az egészségügyi kiadások világszerte emelkednek, addig az egészségügyre fordítható összegek világszerte – még az USA-ban is – csökkennek. Ez a tény hívta életre az „egészségügyi reformot”, amely országoként sok mindenben különbözik, de egy vonás mindenütt közös: a költségek csökkentésére való törekvés.

Intenzív terápiás vonatkozásban erre – az USA-ban is – két lehetőség kínálkozik. Az egyik az ún. *rugalmas monitorozás* (6). Eddig az volt az elv, hogy a monitorokat és terápiás eszközöket koncentráljuk az intenzív osztályokra és a rájuk szoruló betegeket is vigyük oda. A rugalmas monitorozás viszont azt jelenti, hogy a monitorokat vigyük a beteghez, arra az osztályra, ahol a beteg alapdiagnózisa miatt, „intenzív betegé válása” előtt feküdt.

Ehhez az ipar is segített olyan könnyű, olcsó, de mégis nagy teljesítményű monitorok kifejlesztésével (pl. Propaq Protocol), amelyek masszív felépítésük miatt hordozhatók, és akár 60 egység is összeköthető központi monitorral, továbbá olyan felhasználó-barátok, hogy átlagos osztályos nővér is képes kezelni őket. Beépített nagy teljesítményű számítógép 96 órás periódus görbéit dolgozza fel és detektálja az arrhythmiaikat. Az egyes monitorok közönséges kábelekkkel köthetők össze egymással, szabványos telefoncsatlakozó-aljzatokon, ill. dugaszokon keresztül. E monitorok igény szerint átcsoportosíthatók, ahelyett, hogy a betegeket mozgattuk. A progresszív betegellátás lépcsőzetének bármely pontján alkalmazhatók. A felesleges betegmozgatás, a kezelőosztály és az ITO közötti oda-vissza „labdázás” a beteggel elkerülhető. A közeljövőben a monitorok telefonmodemek révén távkonzultációba is bekapcsolhatók lesznek (ilyen hazánkban, pl. Cegléden már évek óta működik!) és olcsóbb áron biztosítják a betegek és orvosok meglegedettségét.

Egyetlen példa: a 800 ágyas Massachusetts General Hospital egy év alatt 3 millió dollárt takarított meg, holott beszerzett 209 db Propaq-monitort, 18 db Acuity központi monitort, 12 ponton épített ki telemetriás EKG-továbbítást és 375 ponton kábelezett telefoncsatlakozó-aljzatot.

A másik lehetőség a *szubakut központok* (SAC) létesítése (10). Hazánk Szakmai Kollégiuma és Országos Intézete nemrég „Közös nyilatkozatban” (1) ítélte el a

„szubintenzív” részlegek névhasználatát, a szakmai profilú őröket azonban – mint átmenetet képező-tehermentesítő létesítményeket – hasznosnak ítélte, de felhívta a figyelmet arra, hogy ezek semmiképpen nem helyettesíthetők az intenzív osztályokkal. A szubakut központok és a szakmai őrök azonban – mint látni fogjuk – volumenükben nem mérhetőek össze.

Az anyagi erőforrások egy részének kivonása az amerikai egészségügyből arra kényszerítette a kórházakat, hogy betegeiket korábban bocsássák el. Ezeket a betegeket fogadják a közben létrehozott SAC-ek. Ezek harmada rehabilitációt, harmada belgyógyászati kezelést, harmada kombinált kezelést vállal. A SAC-ek ápolási költsége 30–60%-kal olcsóbb, mint a kórházaké. Eredetileg a kórházakban feleslegessé vált intenzív nővéreket alkalmazták, de némelyikük a költségsökkentés érdekében csak általános nővéreket foglalkoztat.

A SAC olyan betegeknek való, akik napi 4–6 óras nővéri ápolást, heti 1–3 orvosi vizitet és átlagosan 30–45 napi ellátást igényelnek. 1994-ben az USA-ban 594 000 beteget kezeltek SAC-okban, a legnagyobb számban orthopaediai betegség (izületbeültetés), stroke és légzőszervi betegség miatt; a 2000-re várható betegforgalom 640 000.

Az eddig elfekvőkben kezelt respirátorfüggő betegeket a SAC-ek agresszív respirátor terapeutái leszoktatták a gépről, ami a betegek életminőségét jelentősen javította. 1994-ben 3,1 millió légzőszervi beteget írtak ki a kórházakból, és ezek közül egyre többet egyenesen SAC-okba helyeznek át. Az ő ápolási idejük a leghosszabb: 72 nap. Mivel hajlamosak superinfekcióra, exacerbatióra, kezelésük magasabb színvonalat, szakembereket és műszerezettséget igényel.

Átlagos SAC felszerelése a következő: noninvazív, hordozható monitorok, könnyen üzembe helyezhető gépek-műszerek, távvezérelt technológia, intelligens riasztás, a helyszínen (point of care) alkalmazható rtg-labor ellátási technológiák, információs rendszer gyógyszerár, tudóosztály irányába. A SAC-okban használt respirátorokkal szemben speciális követelmények érvényesek: noninvazivitás (ne kelljen intubálni), olcsó beszerzési és karbantartási költség, tartósság, minden életkorban való alkalmazhatóság, csendes működés, könnyen megtanulható kezelés, távolról való ellenőrizhetőség, kis méret és hordozhatóság, riasztások, illetékeltettségnek a kezelésből való kizárása, hálózatról és telepről való működés.

Sok cég tett már e kívánalmaknak eleget, részben meglévő modelljeiket egyszerűsítve (pl. a már nálunk is ismert Nellcor–Puritan–Bennett 740), részben kifejlesztve a NIPSD-et. Ezt eredetileg az obstruktív alvási apnoes betegeknek szánták, de intenzív betegeken is, leszoktatásra is, átmeneti légzéstámogatásra is használhatók, ha a betegnek van megfelelő frekvenciájú saját légzése. Alkalmazásuk mellett a beteg tud beszélni és nyelni.

A következő években a SAC-ok száma szaporodni fog és ezek lesznek a telemedicinális termékek alkalmazásának „modelljei”.

IRODALOM: 1. Az Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Szakmai Kollégium és az Országos Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet: Közös nyilatkozata. Aneszteziológia és Intenzív Terápia, 1997, 27, 99. – 2. Edwards, J. D.: Oxygen transport in cardiogenic and septic shock. Crit. Care Med., 1991, 19, 658–663. – 3. Fielding, R. E., Baldock, G.: Developments in gastric tonometry. Intensive Care World, 1998, 15, 14–21. – 4. Forst,

H.: Maximierung des O₂-Transports beim kritisch Kranken. Ein rationales Therapiekonzept? *Anaesthesist*, 1997, 46, 46–52. – 5. *Gasman, J. D., Ruoss, S. J., Fishman, R. S. és mtsai*: Hazards with both determining and utilizing oxygen consumption measurements in the management of critically ill patients. *Crit. Care Med.*, 1996, 24, 6–9. – 6. *Gibson, G.*: Flexible monitoring: Caring for patients in lower cost settings. *HospitMedica Internat.*, 1997, 15, No. May–June, 11–13. – 7. *Gondos T.*: A szöveti oxigenizáció klinikai vonatkozásai. *Aneszt. Int. Ter.*, 1992, 22, 173–191. – 8. *Gutierrez, G., Brown, S. D.*: Gastric tonometry: A new monitoring modality in the intensive care unit. *J. Intens. Care Med.*, 1995, 10, 34–44. – 9. *Gutierrez, G., Palizas, F., Doglio, G. és mtsai*: Gastric intramucosal pH as a therapeutic index of tissue oxygenation in critically ill patients. *Lancet*, 1992, 339, 195–199. – 10. *Halter, P.*: Subacute centers stimulate respiratory care innovation. *HospitMedica Internat.*, 1997, 15, No. Nov.–Dec., 13–16. – 11. *Haupt, M. T.*: Impaired oxygen extraction in sepsis: Is supra-normal oxygen delivery helpful? *Crit. Care Med.*, 1997, 25, 904–905. – 12. *Hayes, M. A., Timmins, A. C., Yau, E. H. S. és mtsai*: Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N. Engl. J. Med.*, 1994, 330, 1025–1032. – 13. *Hayes, M. A., Timmins, A. C., Yau, E. H. S. és mtsai*: Oxygen transport patterns in patients with sepsis syndrome or septic shock: Influence of treatment and relationship to outcome. *Crit. Care Med.*, 1997, 25, 926–936. – 14. *Heyland, D. K., Cook, D. J., King, D. és mtsai*: Maximizing oxygen delivery in critically ill patients: A methodologic appraisal of the evidence. *Crit. Care Med.*, 1996, 24, 517–524. – 15. *Lewis, S. B., Myburgh, J. A., Reilly, P. L.*: Detection of cerebral venous desaturation by continuous jugular bulb oximetry following acute neurotrauma. *Anaesth. Intensive Care*, 1995, 23, 307–317. – 16. *Marik, P., Sibbald, W.*: Effect of stored blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA*, 1993, 269, 3024–3029. – 17. *Menzel, M., Soukup, J., Rieger, A. és mtsai*: Kontinuierliche Messung der jugularvenösen Blutgase. Ein Fall von Subarachnoidalblutung. *Anaesthesist*, 1997, 46, 329–334. – 18. *Morgan, T. J., Venkatesh, B., Endre, Z. H.*: Continuous measurement of gut luminal pCO₂ in the rat: Responses to transient episodes of graded aortic hypotension. *Crit. Care Med.*, 1997, 25, 1575–1578. – 19. *Pulmonary Artery Catheter Consensus Conference Participants*:

Pulmonary Artery Catheter Consensus Conference: Consensus Statement. Crit. Care Med., 1997, 25, 910–925. – 20. *Ronco, J. J., Fenwick, J. C., Tweeddale, M. G. és mtsai*: Identification of the critical oxygen delivery for anaerob metabolism in critically ill septic and nonseptic humans. *JAMA*, 1993, 270, 1724–1730. – 21. *Sacchi, L., Beretta, L., Citerio, G. és mtsai*: Noninvasive cerebral regional saturation monitoring in comatose patients. *Crit. Care Internat.*, 1996, No. 1–2, 11–13. – 22. *Shoemaker, W. C., Appel, P. L., Kram, H. B.*: Oxygen transport measurements to evaluate tissue perfusion and titrate therapy: Dobutamine and dopamine effects. *Crit. Care Med.*, 1991, 19, 672–688. – 23. *Shoemaker, W. C., Appel, P. L., Kram, H. B. és mtsai*: Prospective trial of supra-normal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest*, 1998, 94, 1176–1186. – 24. *Siggaard-Andersen, O., Gothgen, I. H., Wimberley, P. D. és mtsai*: The oxygen status of the arterial blood revised: Relevant oxygen parameters for monitoring the arterial oxygen availability. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1990, 50, Suppl. 203, 17–28. – 25. *Siggaard-Andersen, O., Siggaard-Andersen, M.*: The oxygen status algorithm: A computer program for calculating and displaying pH and blood gas data. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1990, 50, Suppl. 203, 29–45. – 26. *Souter, M. J., Andrews, J. D.*: A review of jugular venous oximetry. *Intensive Care World*, 1996, 13, 32–38. – 27. *Tao, W., Zwischenberger, J. B., Kramer, G. C.*: Rapid monitoring of gastrointestinal intraluminal pCO₂ as an end-organ perfusion index. *Crit. Care Med.*, 1997, 25, 1458–1459. – 28. *Thrush, D. N.*: Spirometric versus Fick-derived oxygen consumption: Which method is better? *Crit. Care Med.*, 1996, 24, 91–95. – 29. *Van de Water, J. M.*: Oxygen delivery should be maximized in seriously ill patients. *Critical Care Internat.*, 1995, No. 9–10, 8–9. – 30. *Vereczkey G.*: A klasszikus vérgáz-analítika és a Radiometer koncepció, avagy mit mérünk (pH, pO₂, pCO₂) és mit szeretnénk tudni (p_s, c_s, Q_x)? A vérgáz-analítika újabb lehetőségei – a Radiometer koncepció. HIETE, Oktatási Centrum, 1996. nov. 13. és 14. – 31. *Vimláci L., Murányi M., Sulyok M. és mtsai*: Erdemes-e intenzív osztályon bevezetni a gastrotonometriát? *Aneszt. Int. Ter.*, 1997, 27, 74–81.

(Incze Ferenc dr., Budapest, Dohány u. 30/B. 1077)

Tisztelt Olvasó!

Ne vegye zaklatásnak, de szeretnénk emlékeztetni az Orvosi Hetilap 1999. évi előfizetési díjának befizetésére.

Korábban már jeleztük, hogy 1999-re előfizetni kizárólag a kiadónál lehet a már korábban megküldött készpénzfizetési csekk felhasználásával vagy átutalással az OTP 11704007-20179269 számú számlára. Az éves előfizetési díj **12 750,- Ft**, de ha decemberben befizeti a teljes évet, csak **9984,- Ft**-ot kell fizetnie. Így **22%-ot** takaríthat meg, egyúttal biztos lehet abban, hogy késedelem nélkül megkapja januártól mind az 52 lapszámot.

A diákoknak és a nyugdíjasoknak változatlanul 50% engedményt adunk, ha a diákigazolvány vagy a nyugdíjas szelvény másolatát eljuttatják a kiadóhoz.

A befizetések visszaigazolásként mindenkinek számlát küldünk.

Az előfizetéssel és a folyamatos lapküldéssel kapcsolatban felmerülő kérdéseivel kérjük, forduljon a kiadó kereskedelmi osztályához.

1999-ben is érvényes: az Orvosi Hetilap előfizetői a kiadó valamennyi magyar nyelvű könyvét 20% kedvezménnyel vásárolhatják meg.

Springer Orvosi Kiadó

Cím: 1088 Budapest, Múzeum utca 9.

Telefon: 266-0958

Telefax: 266-4775



Springer

Belgyógyászati tapasztalatok preventív céllal adott kis molekulású heparinnal (nadroparine-calcium)

Martyin Tibor dr.¹, Jakucs János dr.², Iványi János dr.², Kis Erika dr.³, Varga István dr.³ és Mellár Erzsébet dr.³

Békés Megyei Képviselőtestület Pándy Kálmán Kórháza, Gyula, Infektológiai-Hepatológiai Osztály (osztályvezető főorvos: Bányai Tivadar dr.)¹

I. Belgyógyászati Osztály (osztályvezető főorvos: Pocsay Gábor dr.)²

Radiológiai Osztály (osztályvezető főorvos: Kander Zoltán dr.)³

A szerzők az irodalmi adatok alapján taglalják a kis molekulású heparinnal való preventív kezelést különböző, nem sebészeti típusú betegségekben. A szer alkalmazását összehasonlították nem frakcionált heparinnal 20–20 magas kockázati tényezőjű beteg kezelésében. Vizsgálták a kétfajta heparin máj- és vesefunkcióra, vér-lipidekre, a haematológiai és haemostaseológiai paraméterekre kifejtett hatását. Figyelték a thromboembóliás és vérzéses szövődményeket. A két készítmény összehasonlításánál szignifikáns különbséget nem találtak. Hangsúlyozzák a kis molekulású heparinnal való kezelés egyszerűségét, biztonságát, az otthoni alkalmazás lehetőségét és a trombocytaszám rendszeres ellenőrzését.

Kulcsszavak: kis molekulású heparin, preventív terápia, nem sebészeti kórképek

Experiences with preventive treatment by low-molecular-weight heparin (nadroparine-calcium) in non-surgical disorders. On the basis of literature data the authors discuss the preventive treatment of the low-molecular-weight heparin in various non-surgical disorders. The method was compared with unfractionated heparin in the treatment of 20 high risk patients. The efficacy of the two different heparins was examined on the liver and renal function, blood lipids and the hematology and hemostaseologic parameters. The thromboembolic and hemorrhagic complications were observed. Significant difference was not found with the comparison of the two preparations. The authors emphasize the simplicity, safety, home treatment possibility of the low-molecular-weight heparin and the regular control of thrombocyte-count only, too.

Key words: low-molecular-weight heparin, preventive treatment, non-surgical disorders

Az utóbbi években a kis molekulású heparinok egyre nagyobb teret nyertek a thrombosis profilaxisában (2, 8, 10, 11, 17, 20, 21–26, 28, 29). Ez elsősorban a nagy sebészeti beavatkozások utáni thromboembóliás szövődmények elhárításában játszik fontos szerepet (2, 8, 17, 20, 21, 28, 29). Növekszik azoknak a tapasztalatoknak a száma is, melyek nemcsak sebészeti jellegű kórképekben való preventív és terápiás alkalmazás eredményességéről szólnak. Így például terhességben thromboembóliás szövődmények kivédésére (3, 4, 7, 20), újszülöttkori mélyvénás thrombosis kezelésére (20), haemodialysisben alvadásgátlásra és egyidejűleg a hyperlipidaemiák befolyásolására (2, 3, 8, 20), coronaria angioplastica utáni restenosis kivédésére (3, 8, 20, 28, 29), instabil angina pectoris gyógyítására (20, 28), csontvelő-transzplantációban esetleges thrombosis kezelésére (6) is használják. A szorosan vett belgyógyászati kórképek közül elsősorban a thromboembóliák terápiajában (1–3, 8, 10, 17, 20, 21, 23, 26, 28, 29) és prevenciójában (magas kockázati tényezők miatt), mint például pitvarfibrillációban (12), proliferatív glomerulonephritisben (19), stroke-ban (20, 28), valamint perifériás vascularis betegségben (5) van jelentős szerepe. Ezekon kívül kedvező tapasztalatokról számoltak be antitrombin-III hiányban szenvedő beteg mélyvénás thrombosisának kezelésében (15), és ígéretesnek látszik az asthma bronchialeban való inhalációs terápia is (29).

A napjainkban csaknem áttekinthetlenné vált irodalmi adatok azt bizonyítják, hogy a kis molekulású heparinkészítményeknek a hagyományos (nem frak-

cionált) heparinokkal szemben előnyösebb tulajdonságaik vannak. Közel 20 éve ismert, hogy a heparint felépítő különböző molekulású polimerláncok (1500–30 000 dalton) más-más hatással vannak a véralvadás egyes faktoraira. A kis molekulású heparint alkotó polimerláncok molekulásúlya átlagosan 4500 dalton. A hagyományos, nem frakcionált heparinhoz viszonyítva a fő különbségek a következők: biológiai hozzáférhetősége csaknem teljes (90–95% versus 25–30%), hosszabb a felezési ideje (2–4 óra versus 1 óra), jelentős anti-Xa faktor aktivitás és gyenge anti-IIa faktor aktivitás jellemzi (aránya több, mint 4), csekély a hatása a trombocytákra, nem jut át a placentán és az anyatejben sem jelenik meg. A fentieknek köszönhető, hogy elégséges naponta egyszer adni preventív céllal, a mellékhatások kevésbé gyakoriak (súlyos vérzés, jelentős trombocytopenia, osteoporosis) és laboratóriumi kontrollra ritkábban van szükség. A kis molekulású heparin óvatosan adható nem szteroid gyulladásgátlókkal, szalicilatokkal, orális anti-koagulánsokkal, trombocytafunkciót befolyásoló gyógyszerekkel, illetve plazmaexpanderekkel (dextrán) együtt a vérzésveszély fokozódása miatt. A külföldön használt készítményeknek (Fragmin, Clexane, Logiparin, Clivarin, Fraxiparine, Sandoparin stb.) csak egy részét törzskönyvezték eddig hazánkban, de a kínálat évről évre bővül.

Mivel tudomásunk szerint eddig Magyarországon nem jelent meg közlemény a kismolekulású heparinok preventív alkalmazásáról, belgyógyászati beteg-

anyagot összehasonlítva a hagyományos nem frakcionált heparinokkal, úgy véljük, saját vizsgálati eredményeink érdeklődésre tartanak számot.

Betegek és módszerek

Vizsgálatunk célja az volt, hogy a rendelkezésünkre álló nadroparine-calcium (Fraxiparine®, Chinoïn-Sanofi), kis molekulású heparin alkalmazhatóságáról, az alkalmazás kockázati tényezőinek és szövődményeinek felméréséről tájékozódjunk, összehasonlítva a hagyományos heparinkezeléssel (Heparin-Ca, Richter) preventív dózis alkalmazása mellett.

A Fraxiparine anti-Xa faktor aktivitásának standardizálása során – a szert kidolgozó Choay Intézet tiszteletére – az ICU-t használják (Institute Choay Unit). Ez megfelel 0,4 IU-nak (International Unit). A szer változó egységekben kerül forgalomba, mi preventív jelleggel a 7500 AXa ICU = 3075 IU kiszérelésű, fecskendőként 0,3 ml-t tartalmazó készítményt használtuk napi egyszeri subcutan adagolás formájában.

1. táblázat: A vizsgálatban való részvétel kritériumai és ellenjavallatai

| Kritériumok | Ellenjavallatok |
|---|--|
| Thromboemboliás megbetegedésekre hajlamosító tényezők valamelyike az alábbiak közül: szívégtelenség szívritmuszavar vénás keringési elégtelenség csökkent mobilitás előző thromboemboliás esemény nem vérzéses jellegű stroke 18 év feletti életkor Felvilágosítás utáni írásbeli beleegyezés | pepticus fekély súlyos májbetegség súlyos vesebetegség ismert heparinérzékenység septicus endocarditis (kivéve mechanikus protézis esetén) akut haemorrhagiás stroke haemostasis rendellenességei vérzésre hajlamosító szervi laesiók fenyegető abortus vagy koraszülés az alábbi gyógyszerek egyidejű alkalmazása: szalicilátszármazékok nem szteroid gyulladáscsökkentők ticlopidine orális antikoagulánsok szteroidok dextránszármazékok |

Általános belgyógyászati és infektológiai osztályainkra felvett (1994-ben és 1997-ben) és thromboemboliás megbetegedések szempontjából veszélyeztetett 20 betegen próbáltuk ki a nadroparine-calciumot (előzetes felvilágosítás és írásos beleegyezés után) az antikoaguláns terápia általános ellenjavallatainak figyelembevételével. A vizsgálatba való beválasztás kritériumait az 1. táblázat részletezi. Bár az irodalmi adatokból kitűnik, a kis molekulású heparinok biztonságos alkalmazhatósága, magunk kiterjedt ellenőrző vizsgálatokat végeztünk, lévén, hogy saját tapasztalatunk ez idáig nem volt ilyen készítményekkel. Az általunk összeállított protokollban részletes

2. táblázat: A betegek klinikai jellemzői

| | Nadroparine-calciumos csoport (20 fő) | | Heparin calciumos csoport (20 fő) | | |
|----------------------|---------------------------------------|-------|-----------------------------------|------|-------|
| | átlag | SD | átlag | SD | p |
| Életkor (év) | 70,90 (50–87) | 11,26 | 77,85 (66–89) | 6,86 | 0,023 |
| Férfi/nő | 3/17 | | 6/14 | | NS |
| Ápolási napok száma | 9,35 (5–23) | 3,61 | 10,70 (4–26) | 5,67 | NS |
| Terápiás napok száma | 9,25 (5–23) | 3,66 | 8,95 (3–26) | 5,29 | NS |

NS: nem szignifikáns

máj- (szérum bilirubin, glutaminsav-oxalécetsav transzamináz, glutamát-piruvát transzamináz, alkalikus foszfatáz) és vesefunkciós (szérum karbamid és kreatinin, valamint vizelet-üledék) vizsgálatok mellett vérlipidek (koleszterin, triglicerid, HDL-koleszterin), haematológiai (haemoglobin, haematokrit, fehérvérsejtszám, vörösvérsejtszám, vérelemzés) és haemostaseológiai (partialis tromboplastinidő, trombinidő) paraméterek szerepeltek a terápia megkezdése előtt. Ezeket a vizsgálatokat a kezelés során (3–26 napos) 3 naponként ellenőriztük. Az anti-Xa aktivitás mérésére, sajnos, nem volt lehetőségünk. A betegek kezelése előtt és távozásukkor mindkét alsó végtag körfogatmérése mellett az első tíz esetben phlebographiát, a következő tíz esetben az alsó végtagi vénák szinkódolt Doppler vizsgálatát végeztettük el. Intézetünkben a vizsgálat elkezdésekor ez utóbbi eljárás még nem állt rendelkezésünkre. A preventív terápia során gondosan figyeltük a nadroparine-calcium adására visszavezethető mellékhatásokat és szövődményeket (elsősorban vérzéses manifesztációk). Természetesen a betegek alapbetegségének megfelelő gyógykezelést párhuzamosan folytattuk. A kis molekulású heparinnal óvatosan adható, fent említett szereket a betegek egyidejűleg nem kaphatták.

Kontrollként 20 hasonló kockázati tényezőjű beteg szerepelt, akik naponta kétszer 0,2 ml Heparin-Ca-t (25 000 NE/ml) kaptak subcutan, azonos feltételek mellett. A vizsgálatba bevont személyek felváltva kerültek a nadroparine-calciumos, illetve a heparin-calciumos csoportba. A két betegcsoport klinikai jellemzőit és alapbetegségeit a 2. és a 3. táblázaton mutatjuk be.

Statistikai értékelésre a Student-féle t-próbát (egymintás és kétmintás) használtuk.

3. táblázat: A két betegcsoport alapbetegségei

| Alapbetegség | Nadroparine-calciumos csoport (20 fő) | | Heparin-calciumos csoport (20 fő) | | p |
|--|---------------------------------------|----|-----------------------------------|----|----|
| | beteg száma | % | beteg száma | % | |
| Ischaemiás szívbetegség | 11 | 55 | 11 | 55 | NS |
| Hypertonia | 5 | 25 | 3 | 15 | NS |
| Akut ischaemiás stroke (CT-vel igazolva) | 3 | 15 | 5 | 25 | NS |
| Diabetes mellitus | 1 | 5 | 1 | 5 | NS |

NS: nem szignifikáns

Eredmények

A betegek klinikai jellemzőit tekintve az átlagos életkorban észleltünk szignifikáns különbséget, mely szerint a heparin-calciumos csoport átlagos életkora csaknem 7 évvel több a nadroparine-calciumos csoportnál. Az alapbetegségek hasonló arányban fordultak elő a két csoportban. Vizsgáltuk a thromboembolia kockázati tényezőinek előfordulását, melyet a 4. táblázat szemléltet.

4. táblázat: A két betegcsoport thromboemboliás kockázati tényezői

| Kockázati tényezők (anamnesisben is) | Nadroparine-calciumos csoport (20 fő) | | Heparin-calciumos csoport (20 fő) | | p |
|---|---------------------------------------|----|-----------------------------------|----|-------|
| | betegek száma | % | betegek száma | % | |
| Szívelégtelenség | 12 | 60 | 11 | 55 | NS |
| Szívrítmuszavar | 7 | 35 | 9 | 45 | NS |
| Malignus tumor | 2 | 10 | 0 | 0 | NS |
| Vénás elégtelenség | 10 | 50 | 5 | 25 | NS |
| Obesitas | 10 | 50 | 3 | 15 | 0,017 |
| Csökkent mobilitás | 18 | 90 | 19 | 95 | NS |
| Előző thromboemboliás esemény | 11 | 55 | 6 | 30 | NS |
| Idült tüdőbetegség | 12 | 60 | 16 | 80 | NS |
| Diabetes mellitus | 6 | 30 | 5 | 25 | NS |
| Hyperlipidaemia | 16 | 80 | 14 | 70 | NS |
| Cerebrovascularis laesio | 7 | 35 | 11 | 55 | NS |

NS: nem szignifikáns

5. táblázat: A thromboemboliás kockázati tényezők előfordulási gyakorisága

| Kockázati tényezők száma | Nadroparine-calciumos csoport (20 fő) | | Heparin-calciumos csoport (20 fő) | | p |
|--------------------------|---------------------------------------|----|-----------------------------------|----|----|
| | betegek száma | % | betegek száma | % | |
| 3 | 3 | 15 | 2 | 10 | NS |
| 4 | 4 | 20 | 6 | 30 | NS |
| 5 | 4 | 20 | 7 | 35 | NS |
| 6 | 2 | 10 | 3 | 15 | NS |
| 7 | 3 | 15 | 0 | 0 | NS |
| 8 | 3 | 15 | 2 | 10 | NS |
| 9 | 1 | 5 | 0 | 0 | NS |

NS: nem szignifikáns

Ebből kitűnik, hogy a nadroparine-calciumos csoportban több elhízott egyén szerepelt, mint a kontrollcsoportban (10, illetve 3 fő). A 4. táblázatban szereplő 11 kockázati tényező közül a betegek mindegyikénél egyszerre több szerepelt (minimum 3). Ezt részletezzük az 5. táblázatban. A laboratóriumi adatokat tekintve egy-egy csoporton belül, valamint a két terápiás csoportot összehasonlítva sem találtunk a kezelés során szignifikáns különbségeket, ezért az eredményeket táblázatban külön nem tüntettük fel. A partialis trombolasztinidő és a trombinidő megnyúlását sem észleltük, bár a heparin-calciumos csoportban enyhe megnyúlást vártunk (ennek oka esetleg labortechnikai probléma lehetett).

6. táblázat: Vérzéses és thromboemboliás szövődmények

| Szövődmény | Nadroparine-calciumos csoport (20 fő) | | Heparin-calciumos csoport (20 fő) | | |
|------------------------------|---------------------------------------|----|-----------------------------------|----|----|
| | betegek száma | % | betegek száma | % | p |
| Haematoma az injekció helyén | 1 | 5 | 3 | 15 | NS |
| Enyhe vérzés | 4 (microhaematuria) | 20 | 3 (microhaematuria) | 15 | NS |
| Súlyos vérzés | 1 (aorta aneurysma ruptura) | 5 | 1 (vérző ulcus duodeni) | 5 | NS |
| Mélyvénás thrombosis | 1 | 5 | 0 | 0 | NS |
| Exitus | 0 | 0 | 1 (sectio elmaradt) | 5 | NS |

NS.: nem szignifikáns

A 6. táblázatunk a vizsgálat során észlelt vérzéses és thromboemboliás szövődményeket tünteti fel. Látható, hogy mindkét csoportban a vérzéses szövődmények hasonlóképpen alakultak. A nadroparine-calciumos csoportban egy alsó végtagi mélyvénás thrombosis fordult elő. A kontrollcsoportban thromboemboliás szövődményt nem észleltünk.

Megbeszélés

A preventív célból adott kis molekulásúlyú heparin-terápia időtartamát, a beadott gyógyszer mennyiségét illetően az irodalom megfelelő adatai tükröződnek (2, 17, 20). Arra törekedtünk, hogy a magas kockázati tényezőjű (tartós immobilisatio, adipositas, varicositas, cardialis decompensatio, cerebrovascularis laesio, thromboemboliás anamnézis, idült tüdőbetegségek, malignus betegségek, diabetes mellitus, hyperlipidaemia) belgyógyászati betegeinkben a thromboemboliás betegségek előfordulását csökkentsük. Erre a célra megfelelőnek látszik mindkét fajta heparin, de az irodalmi adatok szerint a kis molekulásúlyú heparin alkalmazása biztonságosabb, egyszerűbb (2, 3, 11, 20, 21, 23, 24). Saját tapasztalataink – bár a vizsgálatok más tanulmányokhoz hasonlóan kisszámú betegen történtek (18, 19) – nem tértek el a várakozástól. Észlelésünk során egyetlen alkalommal fordult elő thromboemboliás szövődmény.

A nadroparine-calciumos betegek között szerepelt az az idős nő, akit nem vérzéses jellegű stroke miatt kezeltünk. Tervezett hazabocsátása előtt elvégzett színkódolt-Doppler vizsgálat derítette ki alsó végtagi mélyvénás thrombosisát, erre utaló klinikai tünetek nélkül.

Tüdőembólia klinikai tüneteit egy esetben sem észleltük. Bár a saját vizsgálati protokollunkban az alsó végtagi phlebographiák elvégzése feleslegesnek tűnhet (és költséges is), de azt a tényt is figyelembe véve, hogy programunk kezdetekor intézetünkben még nem állt rendelkezésünkre a színkódolt-Doppler vizsgálati módszer, mégis a venographia mellett döntöttünk. Mélyvénás thrombosis diagnosztizálására a legpontosabb módszer a phlebographia, ezzel jól nyomon követhető a kétfajta heparin hatásossága is (29). Ilyen esetekben a Marder-féle pontrendszer segítségével számszerűen is értékelhető a folyamat (18). Az első 10–10 beteg esetében tehát phlebographiával, az azt követő 10–10 esetben pedig színkódolt-Doppler vizsgálattal ellenőriztük, hogy az alsó végtagokban mélyvénás thrombosisra utaló eltérések észlelhetők-e.

Elgondolkodtató például annak a programból kizárt nőbetegnek az esete, akinek mindenféle panasz és klinikai jel nélkül a phlebographia derítette ki mindkét alsó végtagi mélyvénás thrombosis fennállását (ezt követően színgódolt-Doppler vizsgálattal megerősítve). Ugyancsak fény derült néhány olyan esetre is, ahol postthromboticus szindrómának megfelelő phlebographiás képet találtunk és az eredeti történésekre a betegek egyáltalán nem emlékeztek.

Mindenesetre, ha mélyvénás thrombosisra utaló gyanú van (kórelőzmény vagy vizsgálat alapján), a gyakorlatban célszerű a színgódolt-Doppler vizsgálat elvégzése, ennek hiányában, illetve kétes esetekben a phlebographia készítése kvantitatív értékeléssel (18). Hangsúlyozni szeretnénk azonban, hogy a mindennapi gyakorlatban, ha mélyvénás thrombosisra nincs gyanú, a phlebographia elvégzése nem szükséges. Mi az alsó végtagi mélyvénás thrombosis objektív kimutatására használtuk a módszert a két szer összehasonlításánál.

A páciensek egyikében sem észleltünk thrombocytopeniát.

A heparinhoz kötődő thrombocytopenia két formája ismert. Az 1-es típusú nagyobb adagú heparin direkt hatásaként alakul ki, a 2-es típusú antitestreakció okozza és a kisadagú heparinkezelés során is létrejöhét 5–21 nappal a terápia megkezdése után (27). Itt kell megjegyeznünk azonban, hogy szerencsétlen esetben tartósan adott kis molekulásúlyú heparin adása során is előfordult 2-es típusú thrombocytopenia fatális tüdőembóliával (14).

Amennyiben a kis molekulásúlyú heparinok tartós alkalmazására kerül sor (pl. thromboemboliás előzményű graviditásban), a thrombocytaszám rendszeres ellenőrzése indokolt. Az általunk elérhető irodalomban (9, 10, 13, 14, 16, 20, 27) a közlések a hagyományos, nem frakcionált heparin által indukált thrombocytopeniás betegek esetében további alternatívaként a kis molekulásúlyú heparinok, illetve a hirudin és a heparinoid alkalmazását javasolják.

Saját vizsgálataink során különös gonddal figyeltük a vérzéses szövődmények előfordulását. Ezek nagyrészt hasonló arányban fordultak elő a két csoportban. Megjegyezzük azonban, hogy a heparin-calciumos csoport betegeinek átlagos életkora csaknem 7 évvel meghaladja a másik csoport betegeinek átlagos életkorát, mely különbség a kisszámú betegből adódik, és felmerül az, hogy részben ez is közrejátszhatott a vérzéses szövődmények kialakulásában. Három beteget kell itt röviden említünk.

A nadroparine-calciumos betegek között szerepel az az asszony, akinek nagy praecordialis fájdalmai akut myocardialis infarctusra utaltak. A terápia megkezdése után a beteg klinikai követése és az elvégzett vizsgálatok (mellkasi CT) dissecáló aortaaneurysmát és részleges aortaruptura gyanúját vetették fel, ezért a nadroparine-calcium kezelést abbahagytuk. Az Országos Ér- és Szívsebészeti Klinikán röviddel ezután megoperálták a feltételezett diagnózist. Természetesen a kis molekulásúlyú heparin adása és az aortaaneurysma ruptura között nem valószínű az ok-okozati összefüggés, de mire korrekt diagnózishoz jutottunk, addigra már alvadásgátló terápiaiban részesült a beteg. A kontrollcsoportban szereplő 67 éves cardialisan decompensált nőbeteg heparin preventiója során, a kezdeti Hb-érték (92,1 g/l) fokozatosan csökkent, ezért 6 nap múlva a heparin adását beszüntítettük. Mielőtt a feltételezett vérzés forrásának kiderítése megtörtént volna, a beteg kórházi észlelésének 10. napján meghalt. Sajnálatos módon sectiora nem került sor. A következő betegünk súlyos cerebralsclerosis

miatt tartósan immobil volt. Osztályunkon a heparin adása során az 5. napon vérpótlást szükségessé tevő duodenális fekélyből való vérzés észleltünk (fekélyre utaló anamnézis nem volt). A vérzés a vérpótlást követően nem ismétlődött, protamin-szulfát adására nem került sor.

Az elmondottakat tekintetbe véve a kis molekulásúlyú heparinok – így a nadroparine-calciumét is – preventív hatását illetően a következő konklúziók vonhatók le:

1. Napi egyszeri alkalmazása jelentős előny a hagyományos heparinokkal szemben.

2. A gyári kiszerezésű fecskendő egyértelműen azonosítható és nem téveszthető össze, körülményes felszívásra nincs szükség.

3. A thrombocytaszám ellenőrzésén kívül preventív alkalmazás mellett más laboratóriumi kontroll nem szükséges.

4. Otthoni profilaxisra, valamint intézetben megkezdett terápia kórházon kívüli folytatására is alkalmas.

5. Legalább olyan hatásos, mint a hagyományos nem frakcionált heparin. A mellékhatásokat és a szövődményeket tekintve vizsgálatunk során a két szer között szignifikáns különbséget nem észleltünk.

Köszönetnyilvánítás: A laboratóriumi vizsgálatok elvégzéséért Fodor Lajos dr. tanár urat illeti köszönet munkatársaival együtt.

IRODALOM: 1. *Bachmann, F.*: Die Behandlung der tiefen Venenthrombose mit niedermolekularem Heparin. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1994, 124, 169–178. – 2. *Barradell, L. B., Buckley, M. M.*: Nadroparin calcium. *Drugs*, 1992, 44, 858–888. – 3. *Bergqvist, D.*: Low molecular weight heparins. *J. Intern. Med.*, 1996, 240, 63–72. – 4. *Boda Z., László P., Rejtő L. és mtsai*: Thromboembolia prophylaxis kis molekulatömegű heparin alkalmazásával thrombophiliás terhesekben. *Orv. Hetil.*, 1996, 137, 183–185. – 5. *Calabro, A., Piarulli, F., Milan, D. és mtsai*: Clinical assessment of low molecular weight heparin effects in peripheral vascular disease. *Angiology*, 1993, 44, 188–195. – 6. *Drakos, P. E., Nagler, A., Or, R. és mtsai*: Low molecular weight heparin for Hickman catheter-induced thrombosis in thrombocytopenic patients undergoing bone marrow transplantation. *Cancer*, 1992, 70, 1895–1898. – 7. *Dulitzki, M., Pauzner, R., Langevitz, P. és mtsai*: Low-molecular-weight heparin during pregnancy and delivery: preliminary experience with 41 pregnancies. *Obstet. Gynecol.*, 1996, 87, 380–383. – 8. *Green, D., Hirsh, J., Heit, J. és mtsai*: Low molecular weight heparin: a critical analysis of clinical trials. *Pharmacol. Rev.*, 1994, 46, 89–109. – 9. *Greinacher, A.*: Neue antithrombotische Medikamente. *Internist*, 1997, 38, 680–687. – 10. *Harenberg, J., Huhle, G., Piazzolo, L. és mtsai*: Niedermolekulare Heparine. *Hautarzt*, 1997, 48, 852–864. – 11. *Harenberg, J., Kallenbach, B., Martin, U. és mtsai*: Randomized controlled study of heparin and low molecular weight heparin for prevention of deep-vein thrombosis in medical patients. *Thromb. Res.*, 1990, 59, 639–650. – 12. *Harenberg, J., Weuster, B., Pfitzer, M. és mtsai*: Prophylaxis of embolic events in patients with atrial fibrillation using low molecular weight heparin. *Semin. Thromb. Hemost.*, 1993, 19, (Suppl. 1), 116–121. – 13. *Kikta, M. J., Keller, M. P., Humphrey, P. W. és mtsai*: Can low molecular weight heparins and heparinoids be safely given to patient with heparin-induced thrombocytopenia syndrome? *Surgery*, 1993, 114, 705–710. – 14. *Königer, A., Greinacher, A., Müller-Beissenhirtz, W. és mtsai*: Heparin-assoziierte Thrombozytopenie durch niedermolekulare Heparine. *Unfallchirurg*, 1995, 98, 49–51. – 15. *Lim, L. C., Tien, S. L.*: Use of low molecular weight heparin in the treatment of venous thrombosis in a patient with anti-thrombin III deficiency: a case report. *Ann. Acad. Med. Singapore*, 1994, 23, 120–122. – 16. *Magnani, H. N.*: Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): an overview of 230 patients treated with organon (Org 10172). *Thromb. Haemost.*, 1993, 70, 554–561. – 17. *Marbet, G. A.*: Niedermolekulare Heparine: vorteilhaftes Wirkungsprofil für Prophylaxe und Therapie venöser

Thrombosen. Ther. Umsch., 1992, 49, 843-849. – 18. *Marder, V. J., Soulen, R. L., Atichartakarn, V. és mtsai:* Quantitative venographic assessment of deep vein thrombosis in the evaluation of streptokinase and heparin therapy. J. Lab. Clin. Med., 1977, 89, 1018-1029. – 19. *Morita, Y., Makino, H., Ota, K. és mtsai:* Effect of heparin and low-molecular-weight heparin on proliferative glomerulonephritis. Nippon Jinzo Gakkai Shi, 1994, 36, 832-838. – 20. *Nurmohamed, M. T., Ten Cate, H., Ten Cate, J. W.:* Low molecular weight heparin(oid)s. Drugs, 1997, 53, 736-751. – 21. *Pineo, G. F., Hull, R. D.:* Low-molecular-weight heparin: prophylaxis and treatment of venous thromboembolism. Annu. Rev. Med., 1997, 48, 79-91. – 22. *Rosocha, S., Schmitz-Huebner, U.:* Niedermolekulare Heparine. Dtsch. med. Wschr., 1994, 119, 678. – 23. *Sas G.:* A kis molekulatömegű (LMW) heparinok klinikai alkalmazásáról. Gyógyszereink, 1995, 45, 33-38. – 24.

Sándor T.: Új lehetőségek a vénás thromboemboliák profilaxisában: kis molekulású heparinok. Érbetegségek, 1995, 2, 17-23. – 25. *Schrader, J., Haas, S.:* Unfraktioniertes Standardheparin versus niedermolekulare Heparine. Internist, 1993, 34, 1053-1057. – 26. *Stammler, F., Diehm, C.:* Niedermolekulare Heparine bei venöser Thromboembolie. Dtsch. med. Wschr., 1998, 123, 604-611. – 27. *Warkentin, T. E., Levine, M. N., Hirsh, J. és mtsai:* Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. N. Engl. J. Med., 1995, 332, 1330-1335. – 28. *Weitz, J.:* Low-molecular-weight heparins. N. Engl. J. Med., 1997, 337, 688-698. – 29. *Wolf, H.:* Low-molecular-weight heparin. Med. Clin. N. Amer., 1994, 78, 733-743.

(Martyin Tibor dr., Gyula, Semmelweis u. 1. 5700)

Vállalkozás szemészeti szakrendelőjébe

főállású szemész szakorvost keres

Érdeklődni lehet délelőtt a 242-0519-es telefonon

Újdonságok és újra kapható sikerkönyvek a Springer Orvosi Kiadónál

Boda Zoltán-Rák Kálmán-Udvardy Miklós: Klinikai haemostaseologia

A könyv a klinikai haematologia, cardio-angiológia és a haemostaseologia határterületét, azaz a vascularis haematologia témakört tárgyalja. Belgyógyászok, kardiológusok, hematológusok, neurológusok és medikusok figyelmébe ajánljuk. Ár: 1980,- Ft

Kékes Ede: EKG-enciklopédia

A szerző didaktikusan, sok oldalról megvilágítva taglalja az összes tudnivalót, majd tesztkérdésekkel ellenőrizheti az olvasó elsajátított tudásszintjét. A kötet a felsőoktatási tankönyvtámogatási program keretében készült. Ár: 3900,- Ft

Lombay Béla-Szabó László-Csízy István: Képkötés eljárások a gyermekkori húgyúti betegségek diagnosztikájában
A szerzők mintegy húsz év tapasztalatát összegzik ebben az atlasz jellegű könyvben. Radiológusok, nefrológusok, gyermekgyógyászok, belgyógyászok és medikusok részére ajánlják a szerzők művüket. Ár: 3500,- Ft

L. H. Opie: Gyógyszeres kezelés a kardiológiában

A szerző a világ egyik legismertebb kardiológusa. Az igen népszerű könyv a kardiológiában alkalmazott terápia területeit öleli fel részletesen, összefoglaló jelleggel. Ár: 3900,- Ft

Petri Gizella: Fitoterápia az orvosi gyakorlatban

A szerző klinikumorientált szemzőből írja le a gyógynövények és a belőlük készült fitofarmakonok terápiás hasznát, hasznosíthatóságát. Elsősorban orvosoknak és gyógyszerészeknek ajánljuk. Ár: 2200,- Ft

Szántó Imre-Kemény János-Fekete Ferenc: Hirtelen halál csecsemőkori

A könyv az életveszélyhelyzetek első orvosi ellátását mutatja be. Elsősorban a gyermekorvosok, házi orvosok és védőnők forgathatják haszonnal, de jó szívvel ajánljuk szülésznek és oxykológusoknak is. Ár: 1690,- Ft

Szegedi Gyula-Zeher Margit-Bakó Gyula (szerk.): Klinikai immunológia

A témakörhöz kapcsolódó, gyorsan változó és bővülő ismereteket nagy számú szerzőgárda foglalta össze. A kötet a Házi orvos könyvek sorozat tagja. Ár: 2200,- Ft

Urbancsek János-Papp Zoltán (szerk.): Nőgyógyászati endokrinológia

A szülészeti-nőgyógyászati diszciplinának kevés olyan területe van, amely valamilyen módon ne kapcsolódna az endokrin rendszerhez. Az elmúlt évben szinte napok alatt elfogyott a kötet, jelenleg változatlan utánnomása kerül az olvasók kezébe. Ár: 2700,- Ft

A kötetek kaphatók az orvosi szakkönyvesboltokban és a kiadónál.

Springer Orvosi Kiadó

1088 Budapest, Múzeum utca 9.

Tel.: 266-0958, fax: 266-4775



Springer

*tartós
hatás,
tartós
biztonság*

0

12

24

400

400 mg

300

300 mg

200

200 mg

100

100 mg

50

50 mg

- ASTHMA BRONCHIALE
- CHRONICUS BRONCHITIS
- EMPHYSEMA PULMONUM

EGIFILIN®

retard theophyllin

Az 50 és 300mg-os
EGIFILIN®
retard kapszulák
a közgyógyellátottak
számára térítésmentesen
rendelhetők!

Szomatostatin-oktreotid hatása az adrenokortikotrop hormon, kortizol és a neurohypophysis hormonok elválasztására acromegáliában

Julesz János dr.¹, Vecsernyés Miklós dr.¹, Szász Anna dr.², Szabados Éva dr.³, Tóth István dr.¹ és Laczi Ferenc dr.¹

Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem Szeged, Endokrinológiai Önálló Osztály és Kutató Laboratórium (vezető: Julesz János dr.)¹

Ideg- és Elmegyógyászati Klinika (igazgató: Janka Zoltán dr.)²

Fül-Orr-Gégészeti Klinika (igazgató: Czigner Jenő dr.)³

A szerzők a szomatostatin és a kortikotrop releasing hormon együttes hatását vizsgálták a hypophysis-mellékvesekéreg rendszer és a neurohypophysis működésére. Acromegáliában szenvedő betegeknek 100 µg humán kortikotrop releasing hormon injekciót adtak intravénásan 3 hónapos (subcutan) szomatostatin-oktreotid (SMS 201995; Sandostatin®. 3 × 200 µg/nap) kezelés előtt és annak végén. A második kortikotrop releasing hormonterhelést a reggeli Sandostatin inj. után 2 órával indították. Hormonmeghatározásokra vért vettek a terhelés előtt, és utána 20, 60, 90 és 120 perccel. A plazma adrenokortikotropin, vazopresszin, és oxitocin mérése radioimmunoassay-vel, a szérum kortizol fluorimetriával történt. A kortikotrop releasing hormon egészséges egyénekben 186%-kal emelte a plazma adrenokortikotropin szintjét, a szérum kortizol szintjét 41%-kal, a plazma vazopresszin koncentrációját 178%-kal, a plazma oxytocinjét 58%-kal. Kezeletlen acromegáliában hiányzott a vazopresszin válasz, az adrenokortikotropin reakció elmaradt az egészségesekétől, míg az oxitocin- és a kortizolszekréció normálisan serkenthetőnek bizonyult. Sandostatin kezelésre a vazopresszin válasz javult, az adrenokortikotropin hormon és a kortizol alapértéke csökkent, de a kortizol elválasztás serkenthető maradt; az adrenokortikotropin csúcsreakciója két betegben normálissá vált, bár a válasz időtartama megrövidült. A Sandostatin kezelés növelte a betegek napi vizeletmennyiségét; az acromegalia klinikai tüneteit kifejezetten enyhítette és csökkentette a plazma növekedési hormonszintjét, de nem befolyásolta a hypophysis adenomák méretét. Feltételezhető, hogy egyéb tényezők mellett a növekedési hormon és a kortizol csökkenés módosíthatja a kortikotrop sejtek és a neurohypophysis működését.

Kulcsszavak: acromegalia, szomatostatin-oktreotid, adrenokortikotropin, vazopresszin, oxitocin, kortikotrop releasing hormon

Effect of sandostatin on secretion of adrenocorticotropin, cortisol and neurohypophysial hormones in acromegaly. The present work was aimed at studying the combined effects of somatostatin and corticotropin releasing hormone on the activities of the pituitary-adrenocortical axis and neurohypophysis. Patients with active acromegaly were intravenously injected with a 100 µg human corticotropin releasing hormone bolus before and after a 3-month subcutaneous treatment with somatostatin-octreotide (SMS 201 995; Sandostatin®; 200 µg t. i. d.). When the Sandostatin effect was investigated, corticotropin releasing hormone test was started 2 hrs after its first daily dose. Peripheral venous blood samples were taken before and 20, 60, 90 and 120 min after the corticotropin releasing hormone load. Plasma corticotropin, arginine-8-vasopressin and oxytocin were measured by radioimmunoassay, and serum cortisol by fluorimetry. In healthy subjects, corticotropin releasing hormone stimulus elicited increases of plasma corticotropin, serum cortisol, plasma arginine-8-vasopressin and oxytocin levels by 186, 41, 178 and 58 per cent, respectively. Untreated acromegalics exhibited missing arginine-8-vasopressin, blunted corticotropin, and normal oxytocin and cortisol responses. Sandostatin therapy improved the arginine-8-vasopressin reaction, suppressed the basal levels of corticotropin and cortisol with the maintenance of cortisol stimulability; the peak-reaction of corticotropin became normal in two patients, however, with a shortened duration of response. Diuresis of the patients increased under the treatment. Sandostatin markedly alleviated the clinical symptoms and suppressed the growth hormone secretion, but did not influence the size of the pituitary adenomas. Among other factors, the alterations of growth hormone and cortisol may be hypothesized to take part in the changes of the corticotroph and neurohypophysial functions.

Key words: acromegaly, somatostatin-octreotide, corticotropin, arginine-8-vasopressin, oxytocin, corticotropin releasing hormone

A CRH és az OXT a hypothalamus bizonyos magnocellularis paraventricularis neuronjaiban együtt fordulnak elő (22). Az NH-ban az AVP-n, az OXT-on és CRH-n kívül

Rövidítések: CRH = kortikotrop releasing hormon; OXT = oxitocin; NH = neurohypophysis; AVP = arginin-8-vazopresszin; SMS = szomatostatin; GH = növekedési hormon; TSH = tireotropin; -ACTH = adrenokortikotrop hormon; MSH = melanotropin; RIA = radioimmunoassay; POMC = pro-opiomelanokortin

számos egyéb bioaktív anyag is található; köztük a SMS jelenlétét is kimutatták (21). A SMS gátolja a GH és a TSH elválasztásán kívül bizonyos körülmények között az ACTH és az AVP szekrécióját is (15, 18).

Az AVP-vel kölcsönhatásban a CRH serkenti az ACTH és a kortizol elválasztását (26). Ez a hatás glukokortikoidokkal gátolható (28). Egészséges emberben az OXT befolyásolni képes az ACTH és a kortizol szekrécióját

(16). A CRH hatással lehet a GH szekrécióra is (17). *In vitro* kísérlettel kimutatták, hogy alfa- és gamma-MSH jelenlétében a CRH serkenti az AVP és OXT kiáramlást a NH-ból (4). Ismeretes továbbá, hogy az AVP, az α -MSH és az ACTH₁₋₂₄ serkentőleg hat a GH szekréciójára (19). Mind-ezen megfigyelések alapján felvethető a többszörös kölcsönhatás lehetősége a SMS, GH, CRH, ACTH és az NH hormonjai között. Ezért jelen munkánkban tanulmányoztuk a SMS és CRH együttes hatását acromegaliás betegek adenohipophysis-mellékvesekéreg rendszerének és NH-ének működésére. Minthogy a SMS befolyásolja a diurézist (3, 14, 18), nyomon követtük a SMS-nal kezelt betegek napi vizeletmennyiségét is. Vizsgálatainkban a betegek kezelésére a SMS-nak 8 aminosavból álló analógját alkalmaztuk (Sandostatin, SMS 201995, oktreotid, Novartis). Ezt az elhúzó hatású SMS származékot sikerrel alkalmazzák az acromegalia gyógyszeres kezelésére (2, 27).

Betegek és módszerek

Vizsgálatainkat aktív acromegáliában szenvedő 3 nőbetegen végeztük (R. G. 59 éves, N. A. 41 éves és Gy. M. 52 éves); betegségük hátterében GH-t termelő hypophysis-adenoma állt (egyikükben microadenoma, két esetben macroadenoma). Egyikőjük külső kobalt sugárforrásból sugárkezelést kapott a hypophysis tájékra 6 évvel a jelenlegi vizsgálat előtt, és valamennyien bromocriptin gyógyszerelésben részesültek, amit e vizsgálataink megkezdése előtt egy hónappal felfüggesztettünk. Kontrollként 8 egészséges önkéntes vett részt a tanulmányban (7 nő és 1 férfi; 20–42 év). A vizsgálati tervet előzetesen a helyi Humán Tudományos Kutatásaitikai Bizottság jóváhagyta; felvilágosításuk után a résztvevők e vizsgálathoz írásos beleegyezésüket adták.

Az acromegaliás betegeket 6 hónapon át folyamatosan subcutan (sc) Sandostatin kezelésben részesítettük naponta $3 \times 200 \mu\text{g}$ adaggal (30). A napi GH profil követésére 8, 10, 13, 15, 17, 19 és 23 órákor vettünk vérmintát, és ezek GH értékének átlagát adtuk meg. Humán (h) CRH (Bissendorf Peptide GmbH, Németország) intravénás (iv.) terheléses vizsgálatot $100 \mu\text{g}$ adásával végeztük (10) reggel 8 órákor a Sandostatin kezelés előtt és annak 3. hónapja után. A Sandostatin hatás vizsgálatakor a CRH terhelést a reggeli Sandostatin adag után 2 órával kezdtük el. Vénás vérmintákat a CRH-próba 0., 20., 60., 90. és 120. percében gyűjtöttünk. Ugyanilyen CRH terhelést végeztünk a kontroll csoportban is, de Sandostatin kezelés nélkül.

A plazma ACTH, AVP és OXT szintjét RIA-val (8, 12, 13), a szérum GH-t RIA kit-tel (DAB/PEG; Izinta, Budapest), a szérum kortizolt fluorimetriával (29) mértük. Mivel a válaszok csúcsának megjelenési ideje személyenként és hormononként is különbözött, táblázatainkon az alapértékeket és a CRH után kapott csúcserkéteket közöljük. Az eredmények átlagát (\pm SE), valamint az acromegaliás betegek egyéni értékeit is megadjuk. Az egészséges csoport adatai nem paraméteres biometriai analízisre alkalmasak, ezért Wilcoxon próbát alkalmaztunk a statisztikai számítások során. Tekintettel a kis esetszámmra, az acromegaliás csoportban statisztikai értékelést nem végeztünk.

Eredmények

Egy-három hónapos szomatostatin-oktreotid kezelésre az acromegaliás jelek kifejezetten javultak. A napi szérum GH profil egy betegben normalizálódott (Gy. M.: kezelés előtt $12,3-3$, 3 hónapos kezelés után $0,58 \mu\text{g/l}$), a további 2 betegben is csökkent (N. A.: $28,8-16,7-;$ R. G.: $17,3-3,3 \mu\text{g/l}$). Komputertomográfia, illetve mágneses rezonancia vizsgálat nem mutatott ki változást a hypophysis-adenomák méretében 6 hónapos kezelés során.

1. táblázat: A CRH ($100 \mu\text{g}$ bolus iv.) hatása egészséges egyének és acromegaliás betegek plazma ACTH (pmol/l) szintjére

| | Alap | Csúcs | Δ Max |
|--|-----------------|-------------------|-----------------|
| Egészségesek $\bar{X} \pm \text{SEM}$ (n = 8) | 4,64 \pm 1,90 | 13,31 \pm 5,24* | 8,67 \pm 3,36 |
| Acromegalia (n = 3) | | | |
| G. R. előtte | 2,86 | 3,63 | 0,77 |
| utána | 1,32 | 20,56 | 19,17 |
| N. A. előtte | 1,32 | 5,32 | 3,91 |
| utána | 1,32 | 1,82 | 0,50 |
| M. Gy. előtte | 4,86 | 8,87 | 4,00 |
| utána | 2,42 | 10,04 | 7,61 |

* Szignifikánsan különbözik ($p < 0,05$, Wilcoxon teszt) az alapértéktől előtte = kezelés előtt; utána = napi $3 \times 200 \mu\text{g}$ Sandostatin 3 hónapos adása után;

A CRH tesztet 2 órával a napi első injekció előtt alkalmaztuk; Vérmintagyűjtés 0, 20, 60, 90 és 120 perccel a CRH után; a táblázaton az egyszerűsítés kedvéért csak a bazális értékeket, a csúcshatást és a Δ Max értékeket tüntettük fel.

2. táblázat: A CRH ($100 \mu\text{g}$ bolus iv.) hatása egészséges egyének és acromegaliás betegek szérum kortizol (nmol/l) szintjére szomatostatin-oktreotid kezelés előtt és után

| | Alap | Csúcs | Δ Max |
|--|------------------|-------------------|------------------|
| Egészségesek $\bar{X} \pm \text{SEM}$ (n = 8) | 309,1 \pm 35,9 | 436,1 \pm 30,4* | 126,9 \pm 33,1 |
| Acromegalia (n = 3) | | | |
| G. R. előtte | 402,9 | 645,8 | 242,9 |
| utána | 154,6 | 524,4 | 369,8 |
| N. A. előtte | 226,3 | 303,6 | 77,3 |
| utána | 165,6 | 402,9 | 237,4 |
| M. Gy. előtte | 414,0 | 607,2 | 193,2 |
| utána | 248,4 | 524,4 | 276,0 |

* Szignifikánsan ($p < 0,05$, Wilcoxon teszt) különbözik az alapértéktől; eyebeekben lásd az 1. táblázatot

A CRH egészségesekben szignifikánsan emelte a plazma ACTH szintet (1. táblázat). Szomatostatin-oktreotid-kezelés előtt acromegaliásokban az ACTH válasz beszűkült. Szomatostatin-oktreotid kezelésre az ACTH alapértéke két betegben (G. R. és M. Gy.) csökkent, az ACTH csúcsreakciója normálissá vált, de a válasz időtartama megrövidült (kezelés előtt; $3,04-4,99-4,65-1,77-2,37$ pmol/l; kezelés után: $1,70-10,71-1,79-1,33-1,36$ pmol/l a CRH-vizsgálat 0., 20., 60., 90., 120. percében). Egy betegben (N. A.) a kezelés előtti ACTH alapértéket mérési lehetőségünk alsó határán találtuk, ami szomatostatin-oktreotid hatására nem változott és a CRH-ra adott csúcsválaszát sem javította. A szérum kortizol szintén szignifikánsan nőtt CRH adására a kontrollokban (2. táblázat). Acromegáliában a szomatostatin-oktreotid csökkentette a kortizol alapszintjét, de a serkentetősége megmaradt. Szemben az egészséges csoporttal, acromegáliában hiányzott az AVP válasz CRH-ra, szomatostatin-oktreotidra az AVP reakciókészség kifejezetten javult (3. táblázat). Egészségesekben CRH-ra az OXT-nak 58%-os emelkedési tendenciáját észleltük; e változás azonban nem volt szignifikáns mértékű. Hasonló OXT választ tapasztaltunk acromegáliában is;

3. táblázat: A CRH (100 µg bolus iv.) hatása egészséges egyének és acromegaliás betegek plazma AVP (pmol/l) szintjére szomatosztatin-oktreotid kezelés előtt és után

| | Alap | Csúcs | Δ Max |
|---|-----------|------------|-----------|
| Egészségesek $\bar{X} \pm SEM$ (n = 8) | 2,17±0,59 | 6,04±2,71* | 3,87±2,31 |
| Acromegalia (n = 3) | | | |
| G. R. előtte | 2,02 | 2,50 | 0,46 |
| utána | 1,63 | 3,39 | 1,76 |
| N. A. előtte | 1,38 | 1,75 | 0,36 |
| utána | 0,55 | 2,39 | 1,84 |
| M. Gy. előtte | 1,55 | 2,02 | 0,47 |
| utána | 1,47 | 5,25 | 3,78 |

* Szignifikánsan (p<0,05, Wilcoxon teszt) különbözik az alapértéktől; egyebekben lásd az 1. táblázatot

4. táblázat: A CRH (100 µg bolus iv.) hatása egészséges egyének és acromegaliás betegek plazma OXT (pmol/l) szintjére szomatosztatin-oktreotid kezelés előtt és után

| | Alap | Csúcs | Δ Max |
|---|-----------|-----------|-----------|
| Egészségesek $\bar{X} \pm SEM$ (n = 6) | 2,33±0,28 | 3,85±0,56 | 1,52±0,71 |
| Acromegalia (n = 3) | | | |
| G. R. előtte | 2,97 | 5,42 | 2,45 |
| utána | 0,99 | 1,19 | 0,19 |
| N. A. előtte | - | - | - |
| utána | - | - | - |
| M. Gy. előtte | 0,99 | 1,91 | 0,92 |
| utána | 3,43 | 1,25 | -2,18 |

Lásd az 1. táblázatot

szomatosztatin-oktreotid kezelésre az OXT válasz csökkent vagy negatívba fordult (4. táblázat). Az acromegáliások átlagos napi vizeletmennyisége szomatosztatin-oktreotid kezelésre nőtt (R. G.: 1030 ± 134 és 1513 ± 262-; N. A.: 650 ± 79 és 1307 ± 375-; Gy. M.: 1950 ± 173 és 2343 ± 155 ml kezelés előtt és 3 hónapos kezelés után).

Megbeszélés

Eredményeinkből kitűnik, hogy a CRH emeli az egészséges egyének vér ACTH és kortizol szintjét megerősítve ezzel a korábbi szakirodalmi megfigyeléseket (10, 26). A CRH-nak az AVP szekrécióját befolyásoló hatásáról azonban eltérőek a vélemények. *Bondy* és *Gainer* 1989-ben (4) *in vitro* kísérleti körülmények között azt találták, hogy a CRH serkenti az AVP és OXT release-t patkányok hypophysisek közti lebenyéből. Mások (5, 11, 24) megfigyelései szerint az iv. adott CRH emeli patkányok és kutyák plazma AVP és OXT szintjét, illetve embereknél növeli a plazma ozmolalitás emelkedését kísérő AVP elválasztás mértékét (31). Ezeket az adatokat támasztják alá saját eredményeink is, melyek szerint a CRH emeli egészséges egyének plazma AVP és OXT szintjét. A CRH centrális Cushing-kórban is serkenti az AVP elválasztását (20), más vizsgálok (6) viszont még a CRH nagy adagjaival sem láttak változást az AVP elválasztásában.

Az eltérő észlelések pontos oka nem tisztázott, de magyarázatot kaphatunk azokra, ha tekintetbe vesszük, hogy a CRH hatása diurnális variációt mutat, és az alkalmazott dózisok is különbözőek voltak (10, 25).

Acromegáliás betegek plazma AVP és OXT alapértékei az egészségesekétől nem tértek el. Kezeletlen acromegáliásokban CRH terhelés kapcsán lapos ACTH és hiányzó AVP választ észleltünk. Mivel a CRH a neurohypophysis hormonok szekrécióját a POMC származékok közvetítésével serkenti (4), a CRH terhelés során kapott eredményeinket a CRH, ACTH, AVP és OXT közti kölcsönhatás magyarázhatja. Nem zárható ki azonban a GH szerepe sem, mert a szomatosztatin-oktreotid kezelés fokozza a CRH-ra adott ACTH és AVP választ. Ezt a feltételezést támogatja az a megfigyelés is, mely szerint az inzulinszerű növekedési faktor I (IGF I) részt vesz az AVP szekréció szabályozásában (1). A szomatosztatin-oktreotid csökkenti a bazális ACTH és kortizolszintet, a kortizolszekréció szuppressziója viszont hozzájárulhat a CRH adása utáni ACTH (7) és AVP reaktivitás fokozódásához. Ezt a feltételezést támogatja az a korábbi észlelés is, amely szerint a glukokortikoid előkezelés gyengíti a CRH AVP szekréciót serkentő hatását (23). Minthogy az AVP potenciózza a CRH ACTH release-t fokozó hatását (26), a szomatosztatin-oktreotiddal kezelt acromegáliások normalizálódott AVP válasza szerepet játszhat a kortikotrop sejtek funkciójának javulásában.

Szomatosztatin-oktreotiddal kezelt acromegáliások csökkent ACTH és kortizol alapértéke centrális hypadeniát jelez; egy betegünkben a mellékvesekéreg-élgelenség manifesztálódott, s ez átmeneti glukokortikoid pótlást tett szükségessé. A szomatosztatin-oktreotid kezelés növelte az acromegáliások diuréziséjét is. Ennek mechanizmusa nem teljesen tisztázott, de függetlennek látszik az AVP szekréció változásától, mert a szomatosztatin-oktreotid a bazális AVP szintet nem befolyásolja (3). A szomatosztatin gátolja ugyan az AVP antidiuretikus hatását hypersomato-tropinismusban (3), a prompt fellépő diurézisfokozódásért azonban a plazma GH normalizálódása tehető inkább felelőssé (14).

Eredményeinket összefoglalva megállapítható, hogy a CRH emeli egészséges egyének plazma ACTH, AVP és OXT szintjét, valamint szérumban kortizol koncentrációját. Kezeletlen acromegáliásokban az említett hormonok bazális szintje normálisnak bizonyult, de hiányzott a vazopresszin válasz, az adrenokortikotropin reakció is elmaradt az egészségesekétől. Szomatosztatin-oktreotid kezelés növelte a betegek vazopresszin és ACTH reakcióját, valamint napi diuréziséjét. Feltételezhető, hogy a szomatosztatin-oktreotid kezelést követően tapasztalt endokrin változások lehetnek a szomatosztatin analóg direkt hatásainak következményei, bár nem zárható ki indirekt hatások sem, azaz a GH és a kortizol csökkenése is hozzájárulhat a kortikotrop sejtek és a neurohypophysis működésének módosulásához.

IRODALOM: 1. *Aguado, F., Martinez-Murillo, R., Balsa, J. A. és mtsa:* Intracerebroventricular administration of IGF-I antibodies in the adult rat modifies neurohypophyseal vasopressin levels during dehydration. *J. Endocrinol. Invest.*, 1993, 16 (suppl. 1 to no. 8.) 241. – 2. *Bauer, W., Briner, U., Doepfner, W. és mtsai:* SMS 201 995. A very potent and selective octapeptide analogue of somatostatin with prolonged action. *Life Sci*, 1982, 31, 1133–1140. – 3. *Berthold, H., Del Pozo, E.:* Antidiuretic effect of

Sandostatin (SMS 201 995) in healthy volunteers. *Acta Endocrinol. (Copenh.)*, 1989, 120, 708-714. - 4. *Bondy, C. A., Gainer, H.*: Corticotropin-releasing hormone stimulates neurohypophyseal hormone release through an interaction with the intermediate lobe of the pituitary. *J. Neuroendocrinology*, 1989, 1, 5-8. - 5. *Bruhn, T. O., Sutton, S. W., Plottsky, P. M. és mtsai*: Central administration of corticotropin-releasing factor modulates oxytocin secretion in the rat. *Endocrinology*, 1986, 119, 1558-1563. - 6. *Conaglen, J. W., Donald, R. A., Espiner, E. A. és mtsai*: The effect of ovine CRF on catecholamines, vasopressin and aldosterone secretion in normal man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1984, 58, 464-466. - 7. *De Bold, C. R., Jackson, R. V., Kamilaris, T. C. és mtsai*: Effects of ovine corticotropin releasing hormone on adrenocorticotropin secretion in the absence of glucocorticoid feed-back inhibition in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1989, 68, 431-437. - 8. *Gutowska, J., Julesz, J., St. Louis, J. és mtsai*: Radioimmunoassay of corticotropin from plasma. *Clin. Chem.*, 1982, 28, 2229-2234. - 9. *Hall, R., Page, M. D., Dieguez, C. és mtsai*: Somatostatin: a historical perspective. *Horm. Res.*, 1988, 29, 50-53. - 10. *Jorgensen, H., Skare, S., Frey, H. és mtsai*: Effects of synthetic corticotropin releasing factor in normal individuals and patients with hypothalamic-pituitary adrenocortical disorders. *Acta Med. Scand.*, 1985, 218, 79-84. - 11. *Klingbeil C. K., Keil, L. C., Chang, D. és mtsai*: Effects of CRF and ANG II on ACTH and vasopressin release in conscious dogs. *Am. J. Physiol.*, 1988, 255, E46-E53. - 12. *Laczi, F., Iványi, T., Julesz, J. és mtsai*: Plasma arginine-8-vasopressin responses to osmotic or histamine stimulation contribute to the differential diagnosis of central diabetes insipidus. *Acta Endocrinol. (Copenh.)*, 1986, 113, 168-174. - 13. *Laczi, F., Vecsernyés, M., Kovács, G. L. és mtsai*: Effect of β -endorphin on arginine-8-vasopressin and oxytocin levels in hypothalamic and limbic brain regions. *Brain Res.*, 1987, 403, 155-157. - 14. *Lamberts, S. W. J., Del Pozo, E.*: Somatostatin analogue treatment of acromegaly: new aspects. *Horm. Res.*, 1988, 29, 115-117. - 15. *Lamberts, S. W. J., Uitterlinden, P. J. M., Klijn G.*: The effect of the long-acting somatostatin analogue in Nelson's syndrome and Cushing's disease. *Acta Endocrinol. (Copenh.)*, 1989, 120, 760-766. - 16. *Legros, J. J., Chiodera, P., Geenen, V. és mtsai*: Dose-response relationship between plasma oxytocin and cortisol and adrenocorticotropin concentrations during oxytocin infusion in normal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1984, 58, 105-109. - 17. *Lenz, H. G.*: Extrahypothalamic effects of corticotropin-releasing factor. *Horm. Metab. Res.*, 1987, 16, (suppl.) 17-23. - 18. *Londong, W., Hanssen, L. E., Heilmaier, L. és mtsai*: The antidiuretic action of somatostatin is transmitted by an endogenous release of antidiuretic hormone in man. In: *Vasopressin; Gross, Richter and Robertson (Ed.) John Libbey Eurotext, Paris, 1993, 625. old.* - 19. *Martin, J. B., Brazeau, P., Tannenbaum, G. S.*: Neuroendocrine organization of growth hormone regulation. In: *The Hypothalamus; Reichlin, Baldessarini and Martin (Ed.) New York, Raven Press, 1978, 56, 329-357. old.* - 20. *Nussey, S. S., Page, S. R., Peterson, D. B. és mtsai*: Corticotropin releasing hormone (CRH₁₋₄₁) stimulates the secretion of adrenocorticotropin, vasopressin and oxytocin but not adrenocorticotropin precursors: evidence from petrosal sinus sampling in man. *Clin. Endocrinol.*, 1991, 34, 51-56. - 21. *Pelletier, G.*: Immunohistochemical localization of somatostatin. *Progr. Histochem., Cytochem.*, 1980, 12, 1-41. - 22. *Pretel, S., Piekut, T.*: Coexistence of CRF peptide and oxytocin mRNA in the paraventricular nucleus. *Peptides*, 1990, 11, 621-624. - 23. *Raff, H., Skelton, M. M., Merrill, D. C. és mtsai*: Vasopressin responses to corticotropin releasing factor and hyperosmolality in conscious dogs. *Am. J. Physiol.*, 1986, 251, R1235-R1239. - 24. *Raff, H.*: Glucocorticoid inhibition of neurohypophysial vasopressin secretion. *Am. J. Physiol.*, 1987, 252, R635-R644. - 25. *Reichlin, S.*: *Neuroendocrinology*. In: *Williams Textbook of Endocrinology 8th Edition; Wilson and Foster (Ed.) Philadelphia, W. B. Saunders, 1992, 173. old.* - 26. *Rivier, C., Vale, W.*: Interaction of corticotropin-releasing factor and arginine vasopressin on adrenocorticotropin secretion in vivo. *Endocrinology*, 1983, 113, 939-942. - 27. *Sassolas, G., Harris, A. G., James-Deider, A., the French SMS 201 995 Acromegaly study group*: Long-term effect of incremental doses of the somatostatin analog SMS 201 995 in 58 acromegalic patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1990, 71, 391-397. - 28.

Sheward, W. J., Fink, G.: Effects of corticosterone on the secretion of corticotropin-releasing factor, arginine vasopressin and oxytocin into hypophysial portal blood in long-term hypophysectomized rats. *J. Endocrinol.*, 1991, 129, 91-98. - 29. *Spencer-Peet, J., Daly, J. R., Smith, V.*: A simple method for improving the specificity of the fluorimetric determination of adrenal corticosteroids in human plasma. *J. Endocrinol.*, 1965, 31, 235-244. - 30. *Tolis, G.*: Long-term management of acromegaly with Sandostatin. *Horm. Res.*, 1988, 29, 112-114. - 31. *Yamada, K., Tamura, Y., Yoshida, S.*: Effect of administration of corticotropin-releasing hormone and glucocorticoid on arginine vasopressin response to osmotic stimulus in normal subjects and patients with hypocorticotropinism without overt diabetes insipidus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1989, 69, 396-401.

(Julesz János dr., Szeged, Pf. 744. 6701)

A Plus, HIV pozitívokat és AIDS betegeket segélyező alapítvány azonnali, HIV/AIDS betegséggel, megelőzéssel kapcsolatos szakmai felvilágosítással és tanácsadással szolgál kórházak, klinikák, rendelőintézetek és orvosi rendelők részére.

Telefon: 06-20-349-449



Az evés öröm marad!

Exokrin pancreaselégtelenség, krónikus pankreatitis, gyomor és hasnyálmirigy műtétek utáni enzimpótlás gyógyszere!

- standartizált sertés pankreatint tartalmaz
- gyomorsavrezisztens
- magas enzimaktivitású
- optimális lipáz/proteáz arány
- kiválóan tolerálható

Neo-Panpur[®]
filmtabletta

EGIS

További információ:
EGIS Gyógyszergyár Rt. • Termék osztály
1101 Budapest, Salgótarjáni út 20.
Tel: 263-2282

Hatóanyagok: Minimum 150 mg pancreatinum (10.000 FIP-E lipase, 9000 FIP-E amylase, 500 FIP-E protease) filmtablettánként.

Javallatok: Exokrin pancreaselégtelenség következtében kialakult dyspepsia, krónikus pankreatitis, gyomor és hasnyálmirigy műtétek utáni enzimpótlás, Mucoviszcidózisban az elégtelen hasnyálmirígműködés pótlására.

Adagolás: A pancreasbetegség súlyosságától függően naponta 3-szor 1-3 filmbevonatú tablettát étkezés közben vagy közvetlenül evés után kevés vízzel, szétrágás nélkül kell bevenni.

Genom polimorfizmus vizsgálatok alkalmazása allogén csontvelő-transzplantációt követően

Páldi-Haris Piroska, Bartha Anikó dr., Bátai Árpád dr., Nahajevszky Sarolta dr., Pálóczi Katalin dr. és Földi János dr.

Országos Haematologiai és Immunológiai Intézet, Budapest (főigazgató: Petrányi Győző dr.)

A humán genomban található polimorf szerkezetek (a VNTR régiók) vizsgálata lehetővé teszi két genom megkülönböztetését, illetve speciális esetekben, mint csontvelő-transzplantációt követő állapotban, a beteg szervezetében két genom egymás melletti kimutatását. Ez utóbbi – kevert kimerizmus – megléte befolyásolhatja a terápiát. A szerzők intézetükben transzplantáción átesett 54 beteg és donorjaik összehasonlító vizsgálatát végezték el 4 polimorf lokusz analízisével. Negyvenhárom donor-recipient pár esetében találtak informatív markert. A csontvelő-transzplantáció terápiás hatását 29 esetben volt módjukban követni, 2–36 hónap időtartamon keresztül. Vizsgálati módszerük érzékenységének fokozása céljából izotópos hibridizációt vezettek be. Eredményeiket a nemzetközi tapasztalatokkal összevetve mutatják be.

Kulcsszavak: VNTR csontvelő-transzplantáció, kevert kimerizmus

Use of genom structure (VNTR) studies in follow up of allogeneic bone marrow transplantation. The study of structures polymorphic in size found in the human genom (the VNTR loci) enables us to differentiate two individuals or – after bone marrow transplantation – to detect the simultaneous presence of two genomes in patients' blood or marrow. The existence of mixed chimerism may influence the therapy. The authors have screened 54 patients, transplanted in their Institute, and their donors by determination of four polymorphic loci. Informativ marker was found in 43 cases. The bone marrow transplantation immunotherapy of 29 patients could be followed over 2–36 months. To increase the sensitivity of the polymerase chain reaction method used, the authors introduced the blotting/hybridization steps using isotop labeled repetitive sequences. The results are presented in comparison with literature data.

Key words: VNTR, bone marrow transplantation, mixed chimerism

Az emberi genomban nagyszámú, jelenlegi ismereteink szerint több, mint ezer olyan struktúra található, amelyben két konzervált szekvencia között rövidebb-hosszabb szakaszok ismétlődnek. Az ismétlődések száma, ezáltal a két konzervált szekvencia távolsága polimorfizmust mutat. Ezek a polimorf helyek az ismétlődő szakasz méretétől és az ismétlődések számától függően az irodalomban több néven is szerepelhetnek. Cikkünkben, egy kis egyszerűsítéssel, a VNTR (variable number of tandem repeats) megjelölést alkalmazzuk. Az adott génszerkezetek – VNTR-ek – a mendeli öröklődésmentet követik, és összességük jellemző az egyéni genomra. Ezek alapján a VNTR vizsgálatok elsősorban az igazságügyi gyakorlatban (bűnüldözésben, apasági vizsgálatokban) terjedtek el. A vizsgálat technikailag egyszerű (13), ugyanakkor igen nagy érzékenységgű. Populációgenetikai vizsgálatok alapján megfelelően kiválasztott 5 marker esetében két független genom megkülönböztethetlenségének valószínűsége 10^{-5} (5). A klinikumban a módszer örökletes betegségek hordozóinak kimutatására, illetve praenatalis diagnosztikára alkalmazható, ha az adott betegséggért felelős gén közelében, vagy szerencsés esetben a génben, található VNTR struktúra [pl. hemofília, VIII faktor gén (12)].

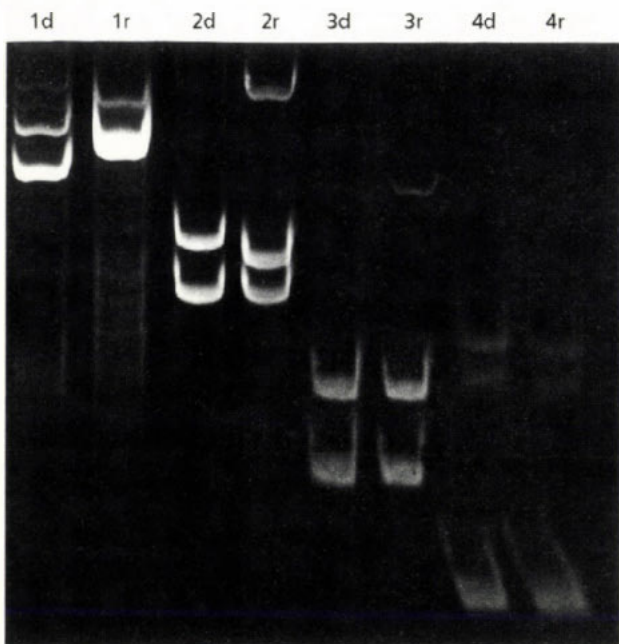
A csontvelő-átültetés, mint terápiás beavatkozás olyan helyzeteket teremt, amikor a recipient vérében egyidőben donor és recipient eredetű sejt is jelen lehet (kevert kimerizmus). A donor eredetű vérképzés igaz-

olásának olykor egyetlen lehetséges módja a VNTR vizsgálat, mely ebben az esetben diagnosztikus értékű (3). Ugyanakkor, kevert kimerizmusban a kétféle eredetű sejtek arányának változása terápiás következménnyel is járhat (2). E két indok alapján 1994 óta VNTR vizsgálattal is követjük csontvelő-transzplantációval kezelt betegeinkben a kimerizmus alakulását. Négy év alatt összegyűlt tapasztalatainkat kívánjuk az alábbiakban közlőzni.

Beteganyag és módszerek

Ötvennégy donor-recipient pár esetében végeztünk VNTR-vizsgálatot, 44 esetben krónikus myeloid leukaemia (CML), 6 esetben akut myeloid leukaemia (AML), 2 esetben akut lymphoid leukaemia, egy esetben aplasticus anaemia, illetve egy betegben non-Hodgkin-lymphoma volt az allogén csontvelő-transzplantáció indikációja. A transzplantációra történő jelölést az Országos Csontvelő-transzplantációs Bizottság végezte. A vizsgálatokhoz perifériás fehérvérsejtekből szeparált DNS-t használtunk, a DNS-t Miller és mtsai módszerének módosított változatával preparáltuk (9).

Betegeink és kiválasztott donoraik genomját transzplantáció előtt szűrővizsgálattal hasonlítottuk össze, az informatív mutató markerrel rendszeres vizsgálatokat végeztünk. A beteg kiindulási és a transzplantációt követően adott időpontban vett mintája, valamint a donor mintája együttes vizsgálatával végeztük a követést. Szűrővizsgálat céljára a Col2a (14), a D1S80 (10), az SE (11) és a TC11 (5) lokuszokat alkalmaztuk markerként.



1. ábra: Egy reprezentatív szűrővizsgálat elektroforetogramja. Az elválasztás 8%-os akrilamidon történt. Reakciók: 1: Col2A; 2: D1S80; 3: SE; 4: TC11. Minták: d: donor DNS, r: recipiens DNS. Látható, hogy a Col és D1S markerek tértek el a két genomban (ezeket használtuk a követés során)

A polimeráz láncreakciót (PCR) Techne PHC1 készülékben végeztük, 29 ciklusban – 94°, 1,3 perc, 54°, 1,5 perc, 72°, 3 perc + 7 perc elongáció. A PCR termékeket vagy 8%-os akrilamidban vertikálisan, vagy 2% agarózban horizontálisan választottuk el egymástól, az elektroforetogramokat etidium-bromidos festéssel hívtuk elő.

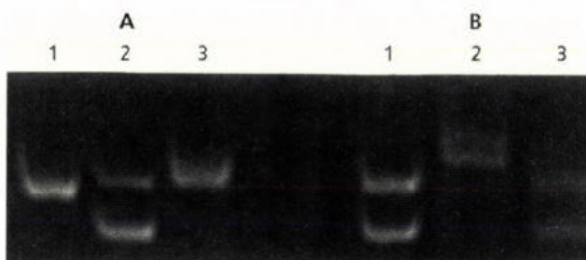
Egy tipikus szűrővizsgálati eredményt mutatunk be az 1. ábrán. A követéses vizsgálat során általában a transzplantáció után 30, 60 és 90 nappal, később fél-, valamint egy és két évvel vett mintákat analizáltuk. A transzplantált CML-es betegekben VNTR vizsgálatainkkal párhuzamosan a betegségre jellemző bcr-abl fúziós mRNS mennyiségének mérését, azaz a maradék leukaemiás sejtek meghatározását végeztük. A kétféle eredményt mindenkor összehasonlítva értékeltük. A fehérvérsejtekben Chomchinsky módszerrel (4) teljes RNS-t szeparáltunk, a bcr-abl fúziós mRNS mennyiségét Hermans és mtsai munkája alapján határoztuk meg (8).

Eredmények

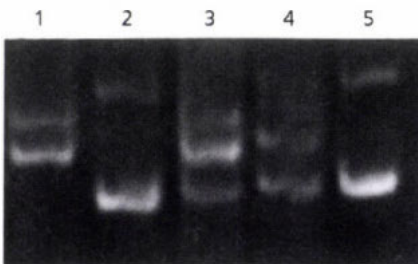
Az 54 vizsgált donor-recipient párból 43 esetben találtunk informatív markert, amely lehetővé tette a kimerizmus követését. Ezek közül 10 esetben a Col2A, 24 esetben D1S80, 18 esetben az SE és 4 esetben a TC11 lokuszt találtuk követésre alkalmas, informatív markernek. Tizenegy donor-recipient párnál találtunk kettő, 2 párnál három informatív markert. Az informatív markerrel nem rendelkező párok viszonylag magas száma nem meglepő, ha figyelembe vesszük, hogy olyan donor-recipient párokról van szó, ahol pontos HLA egyeztetés történt a transzplantáció sikerének előfeltételeként. A donort számos lényeges genetikai tulajdonság egyezése alapján, többségében a közvetlen rokonok közül úgy választották ki, hogy a transzplantáció szempontjából legfontosabb

jellemzők a recipientével azonosak, vagy attól a lehető legkevésbé eltérőek legyenek.

A 43 informatív markert hordozó betegünk közül 29-et volt módunk követni. A leghosszabb követési idő 3 év, a legrövidebb 2 hónap volt. Módszerünk 1%-os érzékenységi határával kilenc betegben találtunk a korai posttranszplantációs mintákban kevert kimerizmust. Közülük négy betegben később teljes kimerizmus alakult ki. A kilökődés irányába változó VNTR eredmény és a recipient eredetű sejtek számának növekedése öt betegben igazolódott. Közülük kettő visszaesett, így retranszplantáció vált szükségessé. Egy beteg 100% autológ sejtpopulációval és maradék leukaemiával klinikailag stabil állapotban van, kettő, frissen csontvelő-transzplantációban részesült beteg további kilökődést megakadályozó kezelést kap. (2. és 3. ábrákon egy-egy reprezentatív példát mutatunk be a kilökődés, illetve a megapadás megnyilvánulására vizsgálati rendszerünkben.)



2. ábra: Donorsejt megapadás bizonyítása informatív VNTR marker vizsgálatával két beteg (A és B) esetében. A követéshez mindkét esetben D1S lokuszt használtuk. Minták: 1: donor DNS-ek, 2: recipiens DNS-ek transzplantáció előtt, 3: recipiens DNS-ek 29 nappal a transzplantáció után (a PCR termékeket 2% agarózon választottuk el)

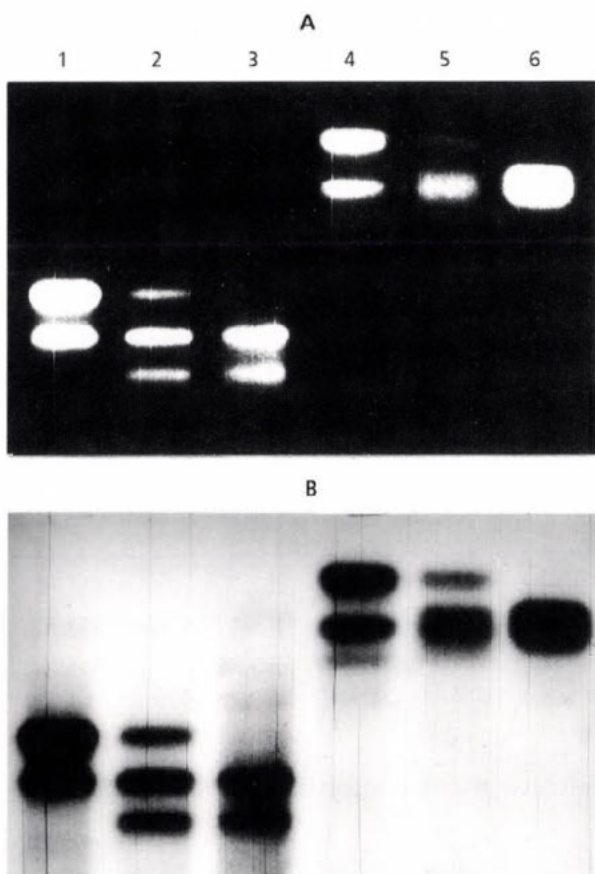


3. ábra: Donorsejt kilökődés bizonyítása informatív VNTR marker vizsgálatával. A követéshez a D1S lokuszt használtuk. Minták: 1: donor DNS, 2–5 recipiens DNS-ek, 2: 10 nappal transzplantáció előtt, 3: 48 nappal, 4: 85 nappal, 5: 111 nappal a transzplantáció után (a PCR termékeket 2% agarózon választottuk el)

A kilökődések esetében a bcr-abl fúziós géntermék növekedése együtt járt a donor genom eltűnésével. Egy kivételes esetben VNTR vizsgálattal csökkenő mennyiségű donor, majd kizárólag recipient eredetű genomot tudtunk detektálni a bcr-abl kóros géntermék hiánya mellett. Megfigyeléseinket követően klinikai visszaesés következett be, amit retranszplantációval lehetett csak kezelni. Egy másik speciális esetben csontvelő-transzplantációval nem kezelt, csupán korábban, aplasiás állapotban többszörösen transzfundált betegnél graft ver-

sus host betegség (GVHD) tünetei voltak megfigyelhetők. A VNTR szűrővizsgálat eredményeként a D1S markert célzó vizsgálatunk három sávból álló mintázatot adott.

A donor és recipiens eredetű sejtek együttes jelenlétét, a kevert kimerizmust CML esetében rövidebb ideig tudtuk VNTR vizsgálattal kimutatni, mint a bcr-abl meghatározáson alapuló maradék leukaemia követésével. Ennek oka, hogy az utóbbi technikával 10^6 egészséges sejt között egy kóros sejtet is ki lehet mutatni, ugyanakkor az eredeti VNTR módszerrel csupán 1%-nál nagyobb reprezentáció esetében tudjuk a kisebbségben levő genomot kimutatni. E helyzet javítására továbbfejlesztettük a korábban alkalmazott technikát, és az elektroforézissel elválasztott PCR terméket membránra blottoltuk és a repetitív szekvenciát tartalmazó, ^{32}P izotóppal jelzett próbával hibridizáltuk (7). A 4. ábrán egy reprezentatív elektroforetogramot és autoradiogram egy reprezentatív elektroforetogramot és autoradiogramját mutatjuk be. A technikai módosítás két nagyságrenddel javította a detektálhatóságot, ezáltal a kisebbségben lévő genomra jellemző allélt 10^{-4} érzékenységi tartományban is ki tudjuk mutatni.



4. ábra: Követés vizsgálat hibridizációval. A: elektroforetogram (2%-os agaróz) etidium-bromidos előhívás után; B: autoradiogram D1S és SE szondakeverékkel történt hibridizáció után. Minták: 1–3 D1S reakció, 4–6 SE reakció, 1 és 4 recipiens 10 nappal transzplantáció előtt, 4 és 5 recipiens 92 nappal transzplantáció után, 3 és 6 donor DNS. Látható, hogy az autoradiogram jelentősen nagyobb érzékenységgel jelzi a recipiens genom jelenlétét

Megbeszélés

A csontvelő-transzplantációt követően, a donorsejt eredetű vérképzés korai kimutatásának szinte egyetlen lehetősége, és a hosszú távú követés egyik legmegbízhatóbb és legáltalánosabban használható módszere a genomban levő ismétlődő szekvenciák polimorfizmusának vizsgálata, a VNTR analízis. A donorsejt megtapadás és kilökődés előfordulásának – a sikeres és sikertelen átültetések – aránya jelentős mértékben függ a transzplantáció körülményeitől (indikáció, betegség stádiuma, előkészítő és transzplantációs protokoll, a donor-recipiens pár megfelelésének foka). Ezért a nemzetközi irodalomban is nehéz olyan példákat találni, amelyek valamennyi szempontból megfelelnek az összehasonlíthatóság kritériumainak.

Bader és mtsai (1) 32 malignus és 18 nem malignus hematológiai betegségben szenvedő gyermeket követtek transzplantáció után: 34 komplett kimerizmust, 12 kevert kimerizmust és 4 kilökődést figyeltek meg VNTR technika segítségével. (Ez utóbbi betegek mindegyikét elvesztették.) Tapasztalataik igen vegyesek. Egyaránt leírnak 8 hónapos tartó komplett kimerizmust követő, kevert kimerizmust eredményező haematológiai relapsust, valamint a kimutathatóság határán, mindössze 1% donorsejtes kevert kimerizmussal a cikk megírásakor 25 hónapos betegségmentes túlélést (AML). Súlyos szerzett aplasticus anaemia (SAA) miatt csontvelő-transzplantáción átesett 17 beteg hosszú távú követésekor Casado és mtsai (3) 12 éves autológ sejt túlélést írtak le. A donorsejtek teljes hiányát izotópos hibridizációval igazolták. Elmaagach és mtsai (6) 14 CML miatt csontvelő transzplantációban részesült beteget követtek párhuzamosan VNTR és maradék leukaemia (bcr-abl) vizsgálattal. Négy beteg mintáján tapasztalták, hogy a jelentősen érzékenyebb maradék leukaemia vizsgálat negatív eredménye mellett a kisebb érzékenységgű VNTR analízis a recipiens sejtek jelenlétét mutatta ki. E betegek közül valamennyiben relapsus következett be.

Kezdeti, átlagosan még nem jelentősen hosszú követéses VNTR vizsgálati eredményeink bizonyos fenn tartásokkal, összevethetők a fenti, nemzetközi eredményekkel. 29, CML-ben végzett csontvelő-átültetés követésekor tapasztalt 9 kevert kimerizmust, illetve 5 kilökődést (donorsejtek teljes eltűnése) megfelel Bader és mtsai (1) eredményeinek. Ellentétesnek tűnő VNTR (megtapadás) és maradék leukaemia (bcr-abl) eredményt mutató betegünknel a maradék leukaemia detektálhatatlanul alacsony szintje alapján, a gyógyulás jó esélyére lehetett következtetni, ugyanakkor a VNTR vizsgálat sorozat jelezte a donor eredetű sejtek mennyiségének csökkenését, majd eltűnését. A két adatot úgy tudtuk értelmezni, hogy feltételeztük, a vérképzésben a recipiens bcr-abl negatív klónjai vették át az irányítást. Sajnálatos módon, Elmaagach és mtsai (6) megfigyelésével megegyezően, betegünkben is, a romló VNTR eredményeket a klinikai paraméterek is követték, a jelenség átmeneti volt, a beteg állapota romlott, retranszplantációra szorult.

Transzplantációval nem kezelt, de a poszttranszplantációs GVHD tüneteit mutató betegünk esetében az irodalomból (15) ismert transzfúzió okozta véletlen összejt

megtapadást tételeztünk fel. Ezért megvizsgáltuk a beteg gemonjának négy polimorf markerét. A D1S markerrel kapott mintázatot, a három sávot, feltételezésünk helyességének igazolásaként úgy értelmezhetjük, hogy három allél, vagyis két genom keverékének jelenléte valószínű.

A kisebbségben levő allélek (genom) kimutatására alkalmazott hibridizációs technika Casado és mtsai (3) eredményéhez hasonlóan vizsgálataink esetében is nagymértékben növelte a módszer érzékenységét. A bevezetett technikától azt várjuk, hogy a párhuzamosan végzett maradék leukaemia (recipiens) és megtapadás (donor) vizsgálatok érzékenysége egyaránt nagy lesz, így a két módszerrel kapott eltérő információt hordozó eredmények hamarabb jelzik a várható klinikai változásokat.

Ezen közlemény az T 017739 számú OTKA pályázat támogatásával készült.

IRODALOM: 1. Bader, P., Hölle, W., Klingebiel, T. és mtsai: Mixed hematopoietic chimerism after allogeneic bone marrow transplantation: the impact of quantitative PCR analysis for prediction of relapse and graft rejection in children. *Bone Marrow Transplant.*, 1997, 19, 697-702. - 2. Bertheas, M. F., Lafage, M., Levy, P. és mtsai: Influence of mixed chimerism on the results of allogeneic bone marrow transplantation for leukemia. *Blood*, 1991, 78, 3103-3106. - 3. Cassado, L. F., Steegman, J. L., Pico, M. és mtsai: Study of chimerism in long term survivals after bone marrow transplantation for severe acquired aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant.*, 1996, 18, 405-409. - 4. Chomczynski, P., Sacchi, N.: Single step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. *Anal Biochem*, 1987, 162, 156-159. - 5.

Edwards, A., Hammond, H. A., Jin, L. és mtsai: Genetic variation at five trimeric and tetrameric tandem repeat loci in four human population groups. *Genomics*, 1992, 12, 241-253. - 6. Elmaagacli, A. H., Beelen, D. W., Becks, H. W. és mtsai: Molecular studies of chimerism and minimal residual disease after allogeneic peripheral blood progenitor cell or bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.*, 1996, 18, 397-403. - 7. Földi, J., Kardos, G., Király A és mtsai: Génátrendeződés leukaemiában. *Orv. Hetil.*, 1990, 131, 919-922. - 8. Hermans, A., Gow, J., Salleri, L. és mtsai: Bcr-abl oncogene activation in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*, 1988, 2, 628-633. - 9. Miller, S. A., Dykes, D. D., Polesky, H. F.: A simple solting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res.*, 1988, 16, 1215-1218. - 10. Nakamura, Y., Carlson, M., Krapcho, K., White, R.: Isolation and mapping of a polymorphic DNA sequence (pMTC118) on chromosome 1p (D1S80). *Nucleic Acids Res.*, 1988, 16, 9364. - 11. Polymeropoulos, M. H., Rath, D. S., Xiao, H. és mtsai: Tetranucleotide repeat polymorphism at the human beta actin related pseudogene H-beta-Ac-psi-2 (ACTBP2) *Nucleic Acids Res.*, 1992, 20, 1432. - 12. Windsor, S., Taylor, S. A. M., Lillicrap, D.: Multiplex analysis of two intragenic microsatellite repeat polymorphisms in the genetic diagnosis of haemophilia. *A. Brit. J. Haemat.*, 1994, 86, 810-815. - 13. Woller J., Füredi S., Pádár Zs.: Polimeráz láncreakción alapuló DNS vizsgálatok a magyar igazságügyi gyakorlatban. *Orv. Hetil.*, 1997, 138, 3223-3228. - 14. Wu, S., Seino, S., Bell, G. I.: Human collagen, type II, alpha 1, (COL2A1) gene: VNTR polymorphism detected by gene amplification. *Nucleic Acids Res.*, 1990, 18, 3102. - 15. Zulian, G. B., Roux, E., Tiery, J.-M. és mtsai: Transfusion-associated graft-versus-host disease in a patient treated with Cladribine (2-chloro deoxyadenosine): demonstration of exogenous DNA in various tissue extracts by PCR analysis. *Brit. J. Haemat.*, 1995, 89, 83-89.

(Páldi-Haris Piroska, Budapest, Pf. 424. 1519)

ÚJDONSÁG A SPRINGER ORVOSI KIADÓNÁL

Taylor-Raffles: Gyermekgyógyászati képes atlasz

A kötet az atlaszok minden erényével rendelkezik: a képekhez fűzött ismertetések rövidiek, a lényegyet emelik ki, más összefüggő szöveg nincs is a gyermekgyógyászat valamennyi területét bemutató, korszerű szemléletű zsebkönyvben. Ilyen igényű, magyar nyelvű gyermekgyógyászati atlasz még nem jelent meg. A diagnosztikai munkát jól segíti a hatszáznál is több színes és a mintegy száz fekete-fehér fotó.

Ár: 4900,- Ft

A kötet kapható az orvosi szakkönyvesboltokban és a kiadónál.

Springer Orvosi Kiadó

1088 Budapest, Múzeum utca 9.

Levélcím: 1327 Budapest, Pf. 94.

Tel.: 266-0958, fax: 266-4775



Springer

Megrendelőlap

Alulírott postai teljesítéssel megrendelem a *Taylor-Raffles: Gyermekgyógyászati képes atlasz* c. könyvet példányban, 4900,- Ft/pld. áron.

A megrendelő neve:

Címe:

A számla címzettje:

Kijelentem, hogy az Orvosi Hetilap előfizetője vagyok, ezért vásárláskor 20% kedvezményben részesülök.

.....
aláírás

Óriássejtes interstitialis pneumonia

Barzó Pál dr., Barna Tibor dr.¹, Tizslavicz László dr.² és Kovács Anikó dr.¹

Szent Ferenc Kórház Miskolc, III. Tüdőbelgyógyászat (osztályvezető főorvos: Barzó Pál dr.)

Semmelweis Kórház, Miskolc, Patológiai Osztály (osztályvezető főorvos: Mórocz István dr.)¹Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem, Szeged, Patológiai Intézet (igazgató: Mikó Tivadar dr.)²

Az óriássejtes interstitialis pneumonia (GIP) ritkán előforduló megbetegedés. A kórképről első leírása óta csak kevés szakirodalmi adat áll rendelkezésre. A szerzők 54 éves nőbetegben észlelték a GIP lefolyását, ami kétoldali disszeminált aprógócos tüdőárnyékok, fokozott reticularis rajzolat megjelenésében, társuló légzési elégtelenségben nyilvánult meg. A nyitott tüdőbiopszia igazolta az óriássejtes desquamativ alveolitis fennállását mind fény-, mind elektronmikroszkópos, mind pedig hisztokémiai vizsgálatok segítségével. Noha a megbetegedés kiváltásában exogén, inhalációs tényező vagy/és infekciós eredet lehetősége is felmerült, a folyamat kialakulását a beteg aktuális immunológiai státusából adódó hajlam is elősegíthette. Ezt látszik alátámasztani a szövettanilag igazolt, társuló dermatitis purpurica pigmentosa (m. Schamberg). Methylprednisolon kezelésre a tüdőben teljes radiológiai gyógyulás következett be, míg a Schamberg-kórt az említett terápia lényegesen nem befolyásolta. A beteg kortikoszteroid szedése nélkül, 1 éve légzőszervileg tünet- és panaszmentes.

Kulcsszavak: óriássejtes interstitialis pneumonia, alveolitis fibrosans

Giant cell interstitial pneumonia (GIP). GIP is a rarely occurring disorder. There is only few literature from its first description. Authors observed the course of GIP in the case of a 54 year old female patient in the form of bilateral disseminated microfocal pulmonary shadows, increased reticular outline with associated respiratory insufficiency. Open fine needle pulmonary biopsy proved giant cell desquamative alveolitis with help of light- and electronmicroscopical and histochemical examinations. Although possibility of exogenic, inhalative factor or/and infectious origin arose in causing the disease, disposition from the patient's actual immunological status could had helped the evolution of the disease. This fact seemed to be supported by the histologically proven associated dermatitis purpurica pigmentosa (Schamberg disease). With methylprednisolon therapy full radiological recovery occurred, while Schamberg disease was little influenced by the above mentioned therapy. The patient is pulmonologically symptom-free and without complaint after 1 year without any steroid-medication.

Key words: giant cell interstitial pneumonia, fibrosing alveolitis

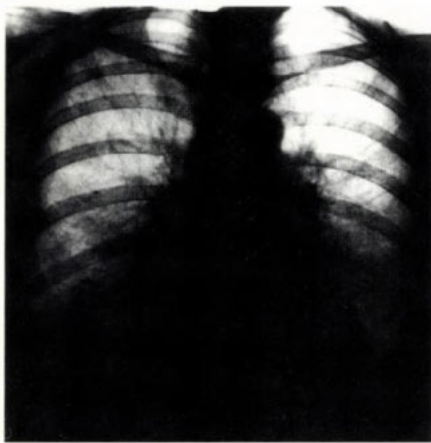
Az óriássejtes interstitialis pneumonia (GIP) ritka megbetegedés. Klinikuma nem kórjelző; fokozódó nehézlégzés, köhögés és a fő panasz. A dyspnoe eleinte csak terheléskor lép fel, a folyamat előrehaladtával már nyugalomban is meg van, majd légzési elégtelenség alakul ki. A tüneteket a tüdők infiltrációja okozza. Ennek hátterében a tüdő fibrotizáló interstitialis gyulladás áll, az alveolusokban is számos macrophaggal és nagy többmagvú óriássejttel.

A GIP-et Hecht (26) írta le először 1910-ben, gyermekekben. Pinkerton 1945-ben inklúziós testeket talált az óriássejtekben, és ezeket takonykór vagy kanyaró kórokozójával hozta összefüggésbe (cit. in 32, 36). Az utóbbi vírusát 1959-ben Enders és mtsai (24) izolálták GIP-ben szenvedő gyermekekből. Felnőttekben a kórképet Liebow (29,30) figyelte meg 1968-ban. A GIP és a cobalt expozíció közötti kapcsolatra Abraham és Spragg (4) utaltak először.

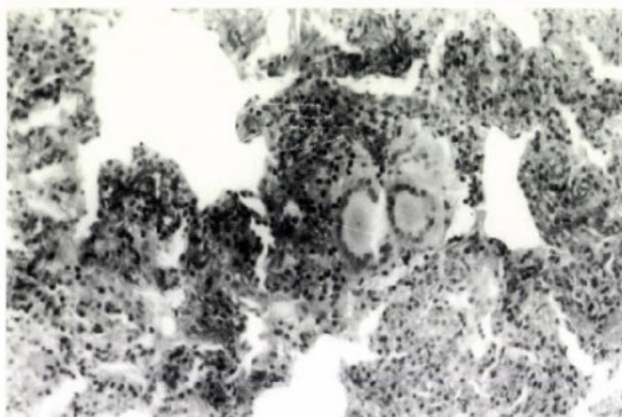
Mivel a magyar szakirodalomban a GIP-pel kapcsolatos eredeti közleménnyel nem találkoztunk, érdemesnek tartjuk a kórképpel részletesebben foglalkozni.

Esetismertetés

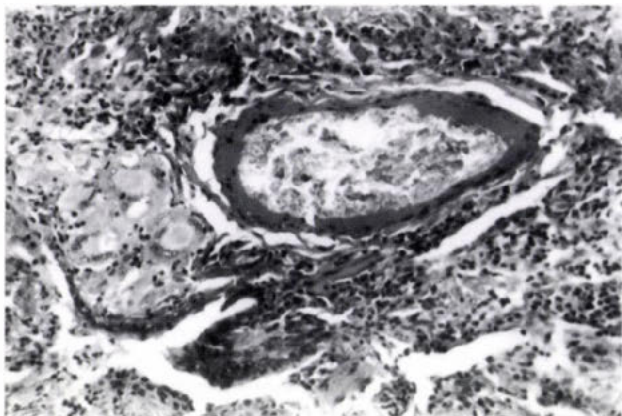
Az 54 éves nőbeteg távoli anamnézisében 1981-ben sideropeniás anaemia szerepel. A belgyógyászati zárójelentésén a következő laboratóriumi eltéréseket tüntették fel: Hb: 4,50 mmol/l, alfa-1 globulin 9,5%, gamma globulin 23%. 1996. 12. 17-én 3 hetes köhögés, fokozódó nehézlégzés miatt tüdőbelosztályra utalták, ahonnan 8 napos bentfekvés után bocsájtották haza, panaszait bronchitisre, hypertonia okozta bal kamra elégtelenséggel magyarázva. Ottani VC/L: 2,37 (79%); FEV₁: 2,29 (89%), Tiffeneau: 83%. Astrup: pH: 7,42; pO₂: 56; pCO₂: 36 Hgmm. We.: 45 mm/ó; LDH: 529 U/l. A beteg állapota nem javult, ezért belgyógyászati osztályra került, ahol a cardialis eredetet kizárták, és pulmonális embolisát sem volt bizonyítható. Mivel a készített PA mellkasfelvételen kétoldali disszeminációt fedeztek fel, immunológiai, és tőlünk tüdőgyógyászati vizsgálatot kértek. Ezek során vetődött fel a bronchioloalveolitis lehetősége, amely miatt osztályunkra átvettük. Az áthelyezést megelőzően a We változatlan, L-gamma-glutamil transzferáz 66: U/l (5–32); alkalikus foszfatáz: 305 U/l (100–290); LDH: 529 U/l. Az átvétel után végzett IgM és immunkomplex meghatározás 2,01 (0,5–1,5), ill. 211 (0–150) értéket adott. Vér pH: 7,35; pO₂: 40, pCO₂: 40,6 Hgmm. A nagyfokú dyspnoe miatt légzésmechanikai vizsgálatot végezni nem tudtunk. Fizikális



1. **ábra:** PA mellkas röntgen-felvétel: főként a középső és alsó tüdőmezőkben mindkét oldalon szinesgombostű-fejnyi, kisborsnyi, puha góccárnyékok, intenzívebben subpleuralisan, caudalis irányban sűrűsödve. A basalis területen a góccok többnyire conflualnak, peribronchialis infiltratio, reticularis rajzolat, tejüvegszerű homály



2. **ábra:** Kiszélesedett fibroticus septum két alveolus között óriássejtekkel, cytophagocytosis (HE 250 x)

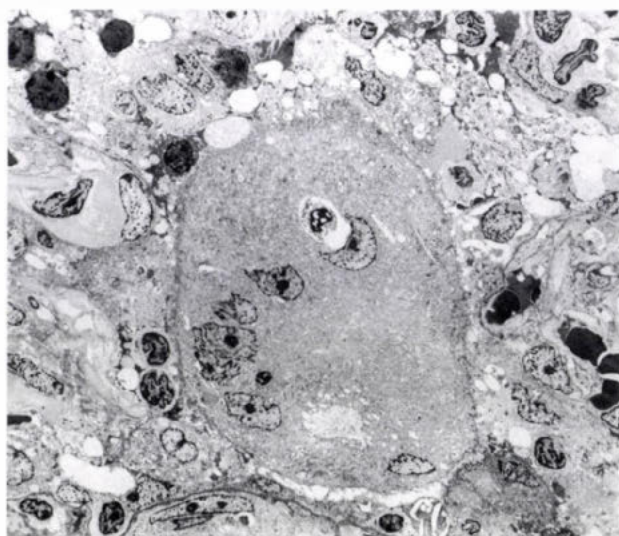


3. **ábra:** Perivascularisan interstitialis fibrosis óriássejtekkel (HE 250 x)

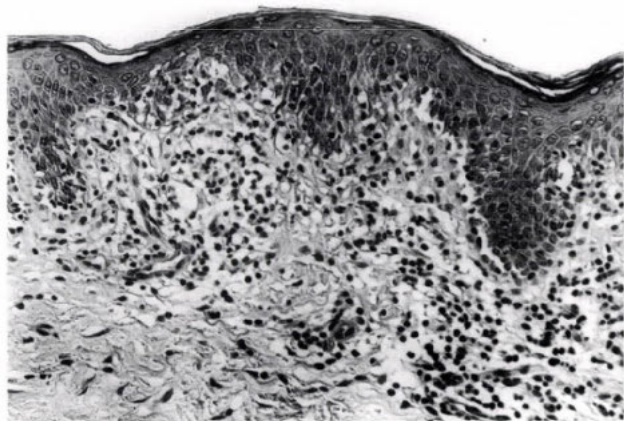
vizsgálatakor ajakcyanosist, a karokon vitiligot, a jobb térdhajlatban kb. női tenyérynyi területen szabálytalan, tapintható purpurákat találtunk a bőr színjében. Ezek a beteg elmondása szerint 3 éve álltak fenn. A tüdők felett basalis sclerosiphoniát

hallottunk, a belégzések végén rövid sípolásokkal. A PA mellkas röntgen-felvétel (1. *ábra*) a felső és középső tüdőmezőkben mindkét oldalon szinesgombostű-fejnyi, kisborsnyi, puha góccárnyékokat láttunk főként subpleuralisan, melyek caudalis irányban sűrűsödtek, és itt medialisabban is mutatkoztak. A basalis területeken a góccok többnyire conflualtak, peribronchialis infiltráció, reticularis rajzolat, tejüvegszerű homály ábrázolódtak. A jobb pitvar íve 1 hu.-jal látszott szélesebbnek. A beteg közben elmondta, hogy mielőtt panaszai felléptek volna, férjével együtt, zárt térben gépkocsival Polytanol nevű rágcsálóirtó szert szállítottak, és annak kipárolgása őt irritálta. Az expozíció 1–2 percig tartott, de érdemleges panaszt nem okozott. A légzőszervi tünetek ezt követően kb. 5–6 hét múlva kezdődtek. Férjénél semmilyen reakció nem következett be. Polytanollal egyébként a beteg 3 évvel azelőtt szabadban már dolgozott, de akkor és utána tünetek nem jelentkeztek.

A bronchosopia során – mely érdemlegeset nem mutatott ki – a légzési elégtelenség miatt a BAL-tól tartózkodtunk. Ugyanakkor corticoid terápiát kezdtünk, majd a Semmelweis Kórház Általános Sebészeti és Mellkassebészeti Osztályától tüdőbiopsziát kértünk. Ennek elvégzése után a következő szövettani képet kaptuk (2–3. *ábra*): mikroszkóposan dysteectasiás, pangásosan bővérű tüdőrészekben egy-egy alveolusfal átszakadásával járó mérsékelt fokú emphysema figyelhető meg, egy-egy vicariálisan tágult alveolussal. Ezen tüdőrészekben disszeminált gócos megjelenésű olyan területek láthatók, ahol Masson-féle trichrom-festéssel igazolhatóan részben hálózatos, részben gócos fibrosis mutatható ki, kevés fibroblasttal és fibrocyttal. Ezen fibrosist lymphocytás infiltráció övezi macrophagokkal, elvértve néhány eosinophil és neutrophil leukocytával, valamint részben egyesével, részben kisebb csoportokban többmagvú óriássejtekkel. Ezen óriássejtek 10–30 magot is tartalmaznak a széli részeken félkörívben, citoplasmájukban más sejtek incorporatiója, ún. sejt-kannibalizmus, emperio-polesis figyelhető meg. Az alveolusok falát II. típusú hyperplasiás pneumocyták bélelik. Helyenként elvértve egy-egy tüszőszerűen felhalmozódott lymphocytás sejtcsoport is látható aktív csírcentrum nélkül. Polarizált fényben kettős törést mutató idegen anyag nem igazolható. Auramin festés után végzett fluorescens vizsgálattal mycobacteriumoknak megfelelő fluoreszkáló pálcák nem láthatók. Grocott-festéssel gombák nem mutathatók ki, vírus inclusio, necrosis, granulomaképződés, desquamatio nem észlelhető. Az immunhisztokémiai vizsgálatokból kiemelendő, hogy az óriássejtek egyértelmű és masszív CD-68 pozitivitást mutattak, mely macrophag eredetet bizonyít. Az alveolaris pneumocyták citokeratin (AE₁/AE₃, CK₇) pozitívak voltak. A többi elvégzett reakció (EMA, vimentin, LCA, Desmin, NSE) fiziológiásan jelzett pozitivitást. A paraffin blokkból visszaágyazott anyag elektronmikroszkópos vizsgálata során (4. *ábra*): az óriássejtek magjában, illetve cytoplas-



4. **ábra:** Emperio-polesis (electronmikrograph 360 x)



5. ábra: Lichenoid jellegű, idült, lobos infiltratio a dermisben, duzzadt falú capillarissal, a hámban spongiosissal és exocytosissal (HE 400 ×)



6. ábra: PA mellkasröntgen-felvétel: gyógyult állapot

májában vírus inclusions kimutatni nem tudtunk. Az emperio-polesis, sejt-kannibalizmus megerősítést nyert. Több óriássejt cytoplasmájában kioldott kristályos anyag hézagait észleltük. Vélemény: Óriássejtes interstitialis pneumonia.

A jobb térdhajlatban lévő elváltozás szöveti képe a következő (5. ábra): Hyperfocalisan parakeratoticus laphámmal fedett bőrrészlet subcutan zsírszövetrel. A hám változó vastagságú, néhol elvékonyodott, máshol kissé acanthoticus, benne basalis vacuolopathia. A dermo-epidermalis junctio elmosódott. Lichenoid jellegű, idült lobsejtes infiltratio látható a dermis felső harmadában, a hámban exocytosissal, sőt spongiosissal. Kisfokú perivascularis és periappendicularis idült lobsejtes beszűrődés a dermis alsóbb rétegeiben is előfordul. A papillaris dermisben a capillarissok fala duzzadt, környezetükben hemosziderinnel teli macrophagok előfordulnak. A rendkívül oedemás papillaris dermisben vastos kollagenrostok, valamint elvéteve extravasalis vvt-ek. Vélemény: Dermatitis purpurica pigmentosa, ezen a csoporton belül megfelelhet Schamberg-betegségnek.

A tüdőbiopsziát követően, az előzőleg már megkezdett napi 160 mg Solu-Medrol infúziót megszüntettük, majd napi 32 mg Medrolt adtunk per os. A corticoidot a 9 hónapos kúra során, fokozatosan csökkentve hagytuk ki, miután a radiológiai elváltozások felszívódtak (6. ábra) és a funkcionális status is rendeződött. [Plethysmographia: FVC 3,11 l (104%); FEV₁ 2,74 l (108%); Tiffeneau 88%, FEF 25%: 6,09 l (110%); FEF 50%: 5,72 l (150%); FEF 75%: 1,52 l (104%); Raw total (cm H₂O/l/sec): 1,83, Raw exp.: 1,33; Raw 1,02; PaO₂ 82 Hgmm (93%)].

A beteg 12 hónapja gyógyszert nem szed, légzőszervileg tünet- és panaszmentes.

Megbeszélés

A GIP-et felnőttekben elsősorban keményfémek (tungsten carbid, cobalt, ritkábban egyéb fém mint titán és tantál ötvözetek) ipari előállításakor, uránium (27) feldolgozásakor keletkező porok, gőzök-gázok belégzése kapcsán írták le üzemi munkásokban (3, 4, 13, 14, 16–18, 20, 23, 25, 33, 36, 39–41). Vannak, akik a GIP-et a keményfém belégzés okozta ártalom patognomikus jelének tartják (34). Liebow és mtsai (30) aspirin, penicillin alkalmazása után figyelték meg. Négy GIP-ben szenvedő csecsemőben parainfluenzavírust, egy kisgyermekben RSV-t tudtak kimutatni (21–23). Az egyik csecsemőnél svájci típusú immunhiányos szindrómát (28), a kisgyermeknél myelomonocytás leukaemiát is diagnosztizáltak (43). Autoimmun haemolyticus anaemiához és autoimmun hepatitishez (35) valamint szisztémás sclerosishoz (15) történt társulásáról 1–1 közleményben olvashattunk. Familiáris előfordulásáról, mint egyéb alveolitisekben (7, 8) nincs tudomásunk. A többi néhány publikált esetben melyekhez a mi betegünk is sorolható, egyértelmű etiológiai tényezőt megállapítani nem lehetett. Az anamnézisben szereplő Polytanol (kálcium-foszfid 28%) vízzel való érintkezéskor keletkező gőze (foszforhidrogén) belégzés után ARDS-t okozhat, de betegünknel az expozíció rövid volta és az, hogy a vele egylégtérben tartózkodó férj tünetmentes maradt, valamint a GIP tünetei csak később, 5–6 hét múlva kezdtek jelentkezni, ellene szól az említett szer kórokozó szerepének. Betegünk óriássejtjeiben ugyan kioldódott idegen anyag hézagait sikerült felfedeznünk, azonban ennek származása nem volt felderíthető.

Eddigi ismereteink alapján a GIP-et kórok szerint a következő csoportokba soroltuk: 1. toxikus eredet (keményfémek, kémiai anyagok gőzeinek, porának, füstjének aerosoljának belégzése) okozta; 2. infekcióval (vírus) összefüggő; 3. szisztémás kórképekkel társuló; 4. idiopathias forma.

Feltehető, hogy a négy etiológiai tényező bármelyikének külön-külön fennállása vagy kombinálódása esetén is, a folyamat megindításában és fenntartásában kóros immunmechanizmus játszhat szerepet (35). Ezt látszik alátámasztani, hogy a betegünkön igazolt dermatitis purpurica pigmentosa Schamberg (1) az eddigi tapasztalatok alapján megnyilvánulhat gyógyszer okozta hypersensitiv reakcióként, de képezheti T-sejtes lymphoproliferatív folyamat kezdeti manifesztációját is. Az említett bőrgyógyászati elváltozás és a GIP két különböző megbetegedés, de közösnek tartható bennük az az immunológiai alapeltérés (6, 8, 9), ami a kórképek kifejlődését megindította vagy facilitálhatta. Figyelemre méltó Corrin és mtsainak (15) közleménye, amelyben szisztémás sclerosissal együtt előforduló GIP-ben és cryptogen fibrotisalo alveolitiseben (12) számos alveolaris macrophag, köztük a multinuclearis formák, de különösen a hyperplasticus II. típusú pneumocyták, nagymértékben expressálnak intracellularis TGF- β_1 -et, melynek következménye a súlyos fibrosis kifejlődése. Immunmechanizmusra utal továbbá, hogy a GIP corticoid terápiára kedvezően reagál.

GIP-ben az immunglobulinok koncentrációja ritkán növekszik meg. Néhány esetben az alfa-2- és gamma-

globulin, valamint az IgA és IgG szint megemelkedéséről számolnak be (23). Betegünkben fokozott We-t, magasabb IgM és immunkomplex szintet találtunk.

Hisztopatológiaiilag (34, 36, 37) GIP-ben az alveolitis fibrotisans jelei figyelhetők meg foltokban jelentkező lymphoplasmocytás beszűrődés formájában, a folyamat előrehaladásától függően aktív fibrosissal, üregképződéssel tarkítva. Az interstitialis gyulladás helyén lymphocyták, neutrophilek és eosinophil sejtek szaporodnak fel. A légutakban számos macrophag és nagy, polynuclearis, idegentest óriássejthez hasonló sejt található, melyek macrophagokból származtathatók, mint esetünkben is valószínűnek látszik az immunhisztokémiai reakció alapján.

Az említett multinuclearis óriássejtek hyperplasticus II. típusú pneumocytákból is kialakulhatnak, melyek a fibroticus légutakat bélelik. Ezek az epithelialis óriássejtek kisebbek és kevésbé bőségesek, mint a macrophagokból eredők. Az óriássejtek 40–60 µm átmérő közöttiek, 20–30 nucleust tartalmazhatnak, mely utóbbiak többnyire multifocalisan, szorosan a sejt perifériája körül vagy a sejt közepén halmazt képezve helyezkednek el. A cytoplasmában asteroid testeken kívül gyakran számos, bekebelezett lymphocytá vagy/és macrophag található. Mivel a phagocytált sejtek elektronmikroszkóppal intakt állapotban lévőnek látszanak, a jelenségre az emperiopolesis kifejezést javasolják. Az óriássejtek szabálytalan, „sárpacni” (36) formájúak, perifériáisan pseudopodium-szerű kitüremkedésekkel, kirottozott széllel. A GIP kifejlődésekor kezdeti elváltozásként bronchiolitis obliteranssal (5, 11) is találkozni lehet constrictióval (2–4, 19, 20, 34). A szakirodalomban között kazuisztikák beható tanulmányozása során akadunk rá egy leírásra, amely szerint keményfém expozíciónak kitett betegben a GIP-hez olyan polypoid intrabronchiolaris burjánzások társultak, melyek bronchiolitis obliterans organizizing pneumoniában szoktak előfordulni (20).

A bronchoalveolaris mosófolyadékban az összsejtszám nagyfokú, a megszokottat akár 10–15-ször meghaladó megnövekedése, a macrophagok és az abszolút lymphocytaszám megszaporodása, csökkent CD4/CD8 arány észlelhető. Az eosinophilek és hízósejtek mennyisége 100 fölé emelkedhet. A sokszor 20 sejt/magnál többel rendelkező óriássejtek citoplasmájában zárványok, beleértve kannibálisztikus sejt phagocytosis láthatók (13, 23, 25).

A desquamativ interstitialis pneumonia (DIP) és a GIP rokonságban állhatnak egymással. Ez részben a hasonló gyulladásos elemeket tartalmazó, bár eltérő szöveti képpel (25), részben azáltal támasztható alá, hogy *Valicentinek* és *mtsainak* (42) sikerült egyik betegük két éves nyomomonkövetése alatt a GIP-nek DIP-pé történt átalakulását megfigyelni. Hasonlóról tudósítanak *Reddy* és *mtsai* (36) corticoid terápian átesett betegük ismételt biopsziája után. Ők a szóban forgó folyamat fordított irányát, vagyis a kezdeti interstitialis pneumoniában desquamált granularis pneumocytáknak óriássejteké váló transzformációját tartják lehetségesnek.

A GIP entitásainak elkülönítésében segítséget jelenthet, hogy a vírus eredetű formában az óriássejtek kisebbek, gyengébb phagocytosisos aktivitást mutatnak, a magok viralis zárványokat tartalmaznak és általában fiatal betegekről van szó (19, 27, 37, 40). Emellett a szerológiai vizsgálatok, a szövettenyésztések eredményei, speciális hisztokémiai vagy immunhisztokémiai reakciók, ultrastrukturális analízis használhatók fel a differenciáldiagnózis érdekében. Keményfém-expozíció esetén a pneumoconiosis, valamint a fibrotisáló alveolitis jelei mutatnak irányt.

GIP-ben ugyanúgy, mint a többi fibrotisáló alveolitisben, észlelésünk szerint is, a tüdők felett diffúzan sclerosisiphonia hallható. Ez azonban eleinte hiányozhat is. A kevés leírás és tapasztalatunk alapján a mellkas röntgen vizsgálatkor, az átnézeti felvételen általában finomabb, durvább gócból álló, helyenként összefolyó, reticulonodularis vagy foltos árnyékok ábrázolódnak (16, 38). Az elváltozások leggyakrabban a középső és alsó tüdőmezőkre lokalizálódnak, olykor valamelyik oldalon hangsúlyozottabban. Néha a felső tüdőmezők is érintettek lehetnek a hilusok felhúzottóságával (38). Az eltérések súlyossága a megbetegedés időtartamával és/vagy a munkahelyi keményfémártalom mértékével függ össze. Kezdeti stádiumban a röntgenkép negatív lehet (16), előrehaladott esetben pedig már a fibrosis dominál, lépsejt tüdővel.

GIP-ben szenvedő beteg mellkasi CT-vizsgálati leletével a hozzáférhető szakirodalomban nem találkoztunk. A szóban forgó eljárással elsősorban nagyfelbontású technikával, feltehetően a többi fibrotisáló alveolitis fajtában már észlelt eltéréseket lehetne kimutatni: MRI képet egyet találtunk, mely egy cobalt-expozíció következtében kifejlődött GIP-ben kétoldali interstitialis fibrosist tüntetett fel, nem elvárható minőségben (16).

A GIP elkülönítése a többi disszemínált tüdőbetegségtől megbízhatóan csak szövettani vizsgálat révén lehetséges. Az anyagvételi eljárásokat illetően a legtöbb szerző a nyitott tüdőbiopszia mellett foglal állást, mivel így lehet a legbiztosabban olyan szövettanarabot eltávolítani, ami a folyamatot teljes összefüggésében feltárhatja a patológus számára. A videothoracoscopes excisio a beteg kis megterhelésével végrehajtható. Transbronchialis biopsziával nem mindig sikerül a megbízható vélemény adásához szükséges minőségű és nagyságú anyagot nyerni. A BAL folyadékban és a köpetben található óriássejtek szintén ráirányíthatják a figyelmet GIP fennállására, de egymagukban nem tekinthetők a megbetegedésre specifikusnak (42). Mivel a vírusos, az általunk is bemutatott idiopathias, valamint a szisztémás kórképekhez társuló formák rendkívül ritkák (az eddig ismert esetek száma tíz alatt van), mindig az exogén tényezők után kell először kutatni. A tüdőszövetben található nehézfém partikulumok az anamnézissel együtt, külső inhalációs ártalom fennállását bizonyíthatják.

A GIP terápiajában elsődleges – amennyiben fellelhető – a kiváltó ok megszüntetése. Ezzel együtt a corticoid kezelést haladéktalanul meg kell kezdeni. Eleinte, ha súlyosabb légzésvizavar nem áll fenn, 60 mg prednisolonnal aequivalens napi dózis ajánlott, majd az 30 mg-ra mérsékelhető a javulástól függően. Fenntartó adagként 15–20 mg elegendő lehet, de a beteg folyamatos ellenőrzése szükséges. A corticoid kezelés időtartama nem lehet 9–10 hónapnál rövidebb, mivel a gyógyszerelés korai leállítás, a visszaesés veszélyével fenyeget.

A GIP prognózisa jónak mondható, ha az expozíciót sikerül még a tüdő fibrobullosus átépülése előtt megszüntetni, és a corticoid terápiaát idejekorán megkezdeni. Ilyenkor teljes anatómiai és funkcionális gyógyulásra lehet számítani. Az utóbbi azonban inkább azokban az esetekben várható, melyeknek etiológiában nem tartós külső légzőszervi ártalom játszik szerepet (14).

Mivel keményfém-expozíció okozta, előrehaladott fibrosissal járó GIP-ben végzett egyoldali tüdőátültetés után az egészséges donor tüdőben is kialakult a GIP

reakció, a terápia ezen formájának létjogosultsága megkérdőjelezhető. Az elváltozást azok az immunológiai tényezők hozzátájtják létre, melyek a folyamatot megindítják és fenntartják (37).

Köszönetnyilvánítás: Károlyi Zsuzsa dr.-nak a bőrgyógyászati konzíliumért, Szűcs Géza dr.-nak a tüdőbiopszia elvégzéséért mondunk köszönetet.

IRODALOM: 1. *Abeck, D., Gross, G. E., Kuwert, C. és mtsai:* Acetaminophen induced progressive pigmentary purpura (Schamberg's disease). *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1992, 27, 123-124. - 2. *Abraham, J. L.:* Exposure to hard metal. *Chest*, 1985, 87, 554. - 3. *Abraham, J. L.:* Lung pathology in 22 cases of giant cell interstitial pneumonia (GIP) suggest GIP is pathognomic of cobalt (hard metal) disease. *Chest*, 1987, 91, 312. - 4. *Abraham, J. L., Spragg, R. G.:* Documentation of environmental exposure using open biopsy, transbronchial biopsy and bronchoalveolar lavage in giant cell interstitial pneumonia (GIP). *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1979, 119, 197. (abstr.). - 5. *Barzó, P.:* Bronchiolitis obliterans szervülő pneumóniával (BOOP, COP). *Medicina Thoracalis*, 1996, 49, 529-533. - 6. *Barzó P.:* Cryptogen fibrotisalo alveolitishez ritkán társuló immunológiai megbetegedések. *Orv. Hetil.* 1979, 120, 1692-1699. - 7. *Barzó P.:* Familial idiopathic fibrosing alveolitis. *Eur. J. Respir. Dis.*, 1985, 66, 603-610. - 8. *Barzó P.:* Kryptogen fibrosierende Alveolitis kombiniert mit immunhämolytischer Anämie oder Asthma bronchiale. *Z. Erkrank. Atm.-Org.*, 1982, 159, 57-65. - 9. *Barzó P., Molnár L., Mórocz L.:* Desquamativ alveolitis és multiplex myeloma együttes előfordulása. *Pneumologia Hungarica*, 1987, 40, 308-313. - 10. *Barzó P., Szokol M., Czákó Z.:* Familiaris idiopathias fibrotisalo alveolitis. *Orv. Hetil.*, 1981, 122, 2907-2910. - 11. *Barzó P., Tuka, P., Molnár L. és mtsai:* Bronchiolitis obliterans szervülő pneumóniával: áttekintés két eset kapcsán. *Orv. Hetil.*, 1995, 136, 2231-2236. - 12. *Cegla, U. H.:* Die idiopathisch fibrosierende Alveolitis. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1977. - 13. *Chiappiono, G.:* Hard metal disease: clinical aspects. *Sci. Total Environ.*, 1994, 150, 65-68. - 14. *Coates, E. O., Watson, J. H. L.:* Diffuse interstitial lung disease in tungsten carbide workers. *Ann. Intern. Med.*, 1971, 75, 709-716. - 15. *Corrin, B., Butcher, D., McAnulty, B. J. és mtsai:* Immunohistochemical localization of transforming growth factor-beta1 in the lung of patients with systemic sclerosis, cryptogenic alveolitis and other lung disorders. *Histopathology*, 1994, 24, 145-150. - 16. *Cugell, D. W., Morgan, W. K. C., Perkins, D. G. és mtsai:* The respiratory effects of cobalt. *Arch. Intern. Med.*, 1990, 150, 177-183. - 17. *Cugell, D. W.:* The hard metal Diseases. *Clin. Chest Med.* 1992, 13, 269-279. - 18. *Cullen, M. R.:* Exposure to hard metal. *Chest*, 1985, 87, 554. - 19. *Dail, D. H., Hammar, S. P.:* Pulmonary Pathology. Springer-Verlag, New York, Berlin, Heidelberg, London, Paris, Tokyo, 1988. - 20. *Davison, A. G., Haslam, P. L., Corrin, B. és mtsai:* Interstitial lung disease and asthma in hard-metal workers: bronchoalveolar lavage, ultrastructural, and analytical findings and results of bronchial provocation tests. *Thorax*, 1983, 38, 119-128. - 21. *Delage, G.,*

Brochu, P., Palletier, M. és mtsai: Giant-cell pneumonia caused by parainfluenza virus. *J. Pediatr.*, 1979, 94, 426-429. - 22. *Delage, G., Brochu, P., Robillard, L. és mtsai:* Giant cell pneumonia due to respiratory syncytial virus. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1984, 108, 623-625. - 23. *Demeds, M., Gheysens, B., Nagels, J. és mtsai:* Cobalt lung in diamond polishers. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1984, 130, 130-135. - 24. *Enders, J. F., McCarthy, K., Mitus, A. és mtsai:* Isolation of measles virus at autopsy in cases of giant-cell pneumonia without rash. *N. Eng. J. Med.*, 1959, 261, 875-881. - 25. *Forni, A.:* Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of hard metal disease. *Sci. Total Environ.*, 1994, 150, 69-76. - 26. *Hecht, V.:* Die Riesenzellpneumonie im Kindesalter, eine historische-experimentelle Studie. *Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path.*, 1910, 4, 263-310. - 27. *Hendryck, P., Dail, D. H.:* Giant cell interstitial pneumonia. *Lab. Invest.*, 1978, 38, 348. (abstr.). - 28. *Jarvis, W. R., Middleton, P. J., Gelfand, E. W.:* Parainfluenza pneumonia in severe combined immunodeficiency disease. *J. Pediatrics*, 1979, 94, 423-425. - 29. *Liebow, A. A., Smith, D. E.:* New concepts and entities in pulmonary disease. In: *The Lung*, A. A., Liebow. Williams & Wilkins, Baltimore, 1968. - 30. *Liebow, A. A., Steer, A., Billingsley, J. G.:* Desquamative interstitial pneumonia. *Am. J. Med.*, 1965, 39, 369-404. - 31. *Little, B. W., Tihen, W. S., Dickerman, J. D. és mtsai:* Giant cell pneumonia associated with parainfluenza virus type 3 infection. *Human Pathology*, 1981, 12, 478-481. - 32. *Mitus, A., Enders, J. F., Craig, J. M. és mtsai:* Persistence of measles virus and depression of antibody formation in patients with giant-cell pneumonia after measles. *New. Eng. J. Med.*, 1959, 261, 882-889. - 33. *Nemery, B.:* Metal toxicity and the respiratory tract. *Eur. Respir. J.*, 1990, 3, 202-219. - 34. *Ohoi, N. P., Sciurba, F. C., Owens, G. R. és mtsai:* Giant-cell interstitial pneumonia and hard-metal pneumoconiosis. *Am. J. Surg. Pathol.*, 1989, 13, 581-587. - 35. *Paul, K., Wille, L., Feist, D. és mtsai:* Fibrosierende Alveolitis bei einem sieben Jahre alten Mädchen mit autoimmunhämolytischer Anämie und Autoimmunhepatitis. *Pneumologie*, 1991, 45, 928-931. - 36. *Reddy, P. A., Gorelick, D. F., Christianson, C. S.:* Giant cell interstitial pneumonia (GIP). *Chest*, 1970, 58, 319-325. - 37. *Saldana, M. J.:* Pathology of Pulmonary Disease. J. B. Lippincott Company, Philadelphia, 1994. - 38. *Sokolowski, J. W., Cordray, D. R., Cantow, E. F. és mtsai:* Giant cell interstitial pneumonia. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1972, 105, 417-420. - 39. *Sprince, N. L., Chamberlin, R. L., Hales, C. A. és mtsai:* Respiratory disease in tungsten carbide production workers. *Chest*, 1984, 86, 549-557. - 40. *Tabatowski, K., Roggli, V. L., Fulkerson, W. J. és mtsai:* Giant cell interstitial pneumonia in a hard-metal worker. *Acta Cytologica*, 1988, 32, 240-246. - 41. *Torre, F. D., Cassani, M., Segale, M. és mtsai:* Trace metal lung diseases: a new fatal case of hard metal pneumoconiosis. *Respiration*, 1990, 57, 248-253. - 42. *Valicenti, J. F., McMaster, K. R., Daniell, C. J.:* Sputum cytology of giant cell interstitial pneumonia. *Acta Cytologica*, 1979, 23, 217-221. - 43. *Weinrub, P. S., Sullender, W. M., Lombard, C. és mtsai:* Giant cell pneumonia caused by parainfluenza type 3 in a patient with acute myelomonocytic leukemia. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1987, 111, 569-570.

(Barzó Pál dr., Miskolc, Pf. 175. 3501)

Kórházak, egészségügyi intézmények, tudományos társaságok
**szakmai programjait, valamint egészségüggyel,
orvostudománnyal kapcsolatos pályázatok,
ösztöndíjak felhívásait 15 sor terjedelemig
térítésmentesen közöljük**

az Orvosi Hetilap előfizetői részére.

A pályázati hirdetések ugyancsak térítésmentesek, 10 sor terjedelemig.

HUMAGLOBIN

Intravénásan alkalmazható, vírusinaktivált, liofilizált humán immunglobulin



Hatékonyság:

- Hazai antigének legjobb felismerője
(tartalmazza a Magyarországon előforduló leggyakoribb vírusok, baktériumok, gombák antigénje elleni antitesteket)
- Több, mint szubsztitúció, közvetlen immunológiai hatás
(Fab hatás, opszonizáló hatás, komplement hatás)
- Tartós jelenlét

Vírusbiztonság:

- Hazai önkéntes véradásból származó - HBsAg, - anti-HIV-1, anti-HIV-2, - anti-HCV-re szűrt plazma
- Vírusinaktiváció hőkezeléssel
- Víruseltávolítás a tisztítás során



Diabetológia

1. típusú (insulin dependens) felnőtt diabetesesek szociális státusa és gondozásának minősége – nagyobb népességre vonatkoztatott tanulmány. Mühlhauser, I. és mtsai (Med. Klin. der Univ. Düsseldorf, Klin. f. Stoffwechselkrankheiten und Ernährung, Moorenstr. 5, D-40225 Düsseldorf, Germany): Diabetologia, 1998, 41, 1139.

Berger professzor és munkacsoportja a diabetológiában többek között arról is ismert, hogy példaértékű gondozási systemát alakított ki a düsseldorfi diabetesgondozó területén, s irányelveiket a világon nagyon sok helyen átvették.

A mostani és rendkívül gondosan megtervezett munkájukban arról adnak számot, hogy a 9,5 millió lakosú Észak-Rajna vidéken a diabetesgondozást befolyásolja-e a betegek szociális státusa.

630 háziorvos diabeteses beteganyagából randomizáltan választották ki azokat az 1. típusú diabeteseseket, akiknek átlagos életkora 36 év, diabetesük átlagos tartama 18 év volt és insulinnal való kezelésüket 31 éves koruk előtt megkezdték. A 684 beteget otthonukban keresték fel, betegségükről, körülményeiről igen részletesen tájékozódtak. Vizsgálatuk során rögzítették testsúlyukat, vérnyomásukat, dohányzási, valamint alkoholfogyasztási szokásaikat, különös gondot fordítottak a micro- és macrovascularis szövődményekre, ezek súlyosságára, valamint 59 tételes kérdőív segítségével életminőségükre is. Vénás vérből a düsseldorfi egyetem központi laboratóriumában határozták meg a betegek HbA_{1c}, valamint a serum C-peptid-szintjét, ezeken kívül a vizelet proteinkoncentrációját. A szociális státus meghatározása a jövedelem alapján történt, ennek alapján a betegeket 5 kategóriába sorolták.

A felmérések eredményei azt bizonyították, hogy a düsseldorfi által irányított gondozás és páciensnevelés hatására a betegek besorolása a számos szempont alapján egészen kiváló. Így pl. súlyos hypoglycaemia előfordulása mindössze 0,21 eset/páciens/év, s ez a kitűnő arány annak is köszönhető,

hogy a betegek 62%-a vett részt szervezett és intenzív csoportos oktatásban. A betegek 70%-a alkalmaz naponta 3, vagy ennél több insulininjekciót, 9%-uk tartós subcutan infúziós kezelésben részesül. 91%-uk a vizsgálatot megelőző évben megmérte a HbA_{1c}-szintjét és 80%-uk ellenőriztette retináját. Ezen jó eredmények mellett voltak azonban hiányosságok is. A 684 beteg 21%-ának volt hypertóniája, 80%-uk részesült antihypertensiv kezelésben, de mindössze 20%-nak volt 140/90 Hgmm alatti vérnyomása az ellenőrzések során. A betegek 1/4-e nem hallott a proteinuria jelentőségéről, sem a lábszövődmények megelőzéséről.

Ami a betegek szociális státusát illeti, a legalacsonyabb kategóriába besoroltak általános egészségügyi állapotja alacsonyabb fokú volt, mint a magas kategóriájúaké, ez elsősorban a micro- és macrovascularis szövődmények gyakoriságában nyilvánult meg, valamint a hosszabb kórházi ápolásokban. Már meglévő nephropathia és valamilyen lábszövődmény háromszor, retinopathia kétszer volt gyakoribb az alacsony szociális státusúak között. Megnyilvánult ez a rosszabb szénhidrát-háztartásra utaló magasabb, 8% feletti HbA_{1c} értékben, a rendszertelen vérnyomás-ellenőrzésekben és azok eredményeiben, a magasabb cigaretázási arányban is. Az életminőség megítélése is rosszabb volt ebben a kategóriában, a fizikai panaszokat, a diétás megszorításokat és a jövő megítélését illetően is.

Éppen ez utóbbi vonatkozásokat tekintve fejtik ki a szerzők véleményüket arról, hogy az alacsonyabb szociális kategóriájú cukorbetegek rosszabb diabetológiai helyzetéért elsősorban a betegek felelősségére lehet és kell apellálni. Ugyanis ezen betegek számára is biztosítottak az ismétlődő csoportos edukációs továbbképzések s minden beteg tisztában van azzal, hogy a normoglycaemiára való törekvés az érrendszeri szövődmények elhárítását is jelentheti, az alacsonyabb szociális státusú betegek mégsem igénylik pl. ugyanolyan szinten az intenzív insulinkezelést, mint a magasabb osztályba soroltak.

Iványi János dr.

Diabetes idősebb egyénekben: a diabetes mellitusról szóló 1997-es Amerikai Diabetes Társaság-i klasszifikáció összehasonlítása az 1985-ös WHO klasszifikációval. Wahl, P. W. és mtsai (Cardiovasc. Health Study Coordinating Center, Century Square, Suite 2025, Seattle, WA 98101, USA): Lancet, 1998, 352, 1015.

Az USA 3 megyéjéből és Pittsburg-ból a The Cardiovascular Health Study szerzői számvetést készítettek arról, hogy az Amerikai Diabetes Társaság (ADA) 1997-ben bevezetett új klasszifikációja és a WHO 1985-ös beosztása között milyen különbségek adódnak akkor, amikor a fenti tanulmányban szereplő idős emberek diabetes prevalenciáját próbálták meghatározni.

A WHO kritériumai szerint diabetesesnek számított az a beteg, akinek éhomi vércukorszintje 7,8 mmol/l vagy ennél magasabb volt, vagy a 2 órás postprandialis vércukor koncentrációja 11,1 mmol/l vagy ennél több volt. A csökkent glucose tolerancia (IGT) ennek a kritériumnak megfelelően akkor volt kimondható, ha a 7,8 mmol/l-nél kevesebb éhomi vércukorérték mellett a 75 g-os terhelés után 2 órával a vércukorszint 7,8 mmol–11,05 mmol/l között volt.

Az ADA 1997-es ajánlása szerint minden olyan egyén diabetesesnek számít, akinek éhomi vércukorszintje 7,0 mmol/l vagy ennél több; IGT-nek pedig az 5,8 mmol–6,9 mmol/l közötti éhomi vércukorszintet tekintik.

Az eddigi ismeretek szerint az idősebb emberek között az enyhébb hyperglycaemia prevalenciája igen magas volt. Az ADA-ajánlások viszont csak a 40–74 év közötti korosztályra vonatkoznak.

A szerzőcsoport a kétféle ajánlás összehasonlítására megnézte azoknak az éhomi és 75 g glucose-val végzett terhelés után 2 órával mért vércukorszintjét, akik részt vettek az említett Cardiovascular Health Study-ban. Ezekből 4515 egyén került be a jelen vizsgálatba és bevontak még 262 afro-amerikaiakat is.

A kétféle értékelés különbsége a jelenlegi vizsgálatokban kifejezett volt. Így pl. az ADA-ajánlásokat figyelembe véve új diabeteses prevalenciája az éhomi kritérium alapján 7,7% volt, szemben a WHO 14,8%-os prevalenciájával. Ugyanez a különbség látszott az afro-amerikaiak között végzett fel-

mérés eredményeként is: új diabetes az ADA-kritériumok alapján 2,7%, a WHO-ajánlás szerint 11,8%.

Az 1989-es tanulmányból jelenleg vizsgált 4515 résztvevőből normális glucose koncentrációt 77,7%-ban találtak az ADA-kritériumok alapján, ez a WHO ajánlása szerint lényegesen kevesebb, 53,2% volt. A különbségek az afro-amerikaiak között is hasonló módon érvényesültek azzal a különbséggel, hogy az ADA-kritériumok szerint még több volt a normális glucose koncentrációjú egyén (91,2% vs. 58,4%).

Ami az IGT-eseteket illeti, az ADA-kritériumok alapján csak 14,6%-os volt a részvétel, míg a WHO ajánlása szerint ez az arány ennek több mint kétszerese, 32,1% volt.

Az ADA-kritériumok szerint egyszerűbb lenne a klasszifikáció, de a jelenlegi vizsgálatok azt mutatják, hogy a 2 módszer között időségek esetében is rendkívül nagyok a különbségek, ezért tartós vizsgálatokra van szükség ahhoz, hogy pontosabban tudjunk tájékozódni a diabeteses anyagcserezavar számszerű értékeit illetően.

Iványi János dr.

Az új kritériumok befolyása a diabetes megállapításának módszerére. Keen, H. (Div. Med. Guy's King's Coll., London): Lancet, 1998, 352, 1000.

Az Amerikai Diabetes Társaság (ADA) új diagnosztikus kritériumai a WHO ideiglenes közleményével azonos javaslatokat és következtetéseket tartalmaznak. Mindkét szakértői csoport megerősíti a korábbi megállapítást, mely szerint diabetes állapítható meg 11,1 mmol/l, vagy magasabb vénás vércukorszint esetén, főként ha azt a betegség klasszikus tünetei: szomjúság és polyuria is kísérik. Tünetek hiányában diagnosztikus az éhomi vércukor-koncentráció, melynek értékét 7,8 mmol/l-ről 7,0 mmol/l szintre csökkentik.

Diagnosztikus kritérium a 11,1 mmol/l vagy magasabb 2 órás vércukor az orális terheléses vizsgálat során. A diabetes kezelése, szövődésének megelőzése korai kórismét, egyszerű diagnosztikus módszereket igényel. Ismert, hogy jelentős a fel nem ismert megbetegedések száma s

az is, hogy a kórismezés időpontjában a betegek felének diabeteses szövődésményei vannak.

Az ADA az új kihívásoknak az éhomi vércukor individuális értékelésével kíván eleget tenni, figyelembe véve a népességi prevalenciát. Amennyiben az éhomi vércukorszint diagnosztikus szerepét korlátozzák, a zavart glukóztolerancia fogalma (6,1–7,0 mmol/l közötti éhomi vércukor) átértékelésre szorul s új analóg kategóriát kell megállapítani. A rizikó szempontjából fontos a vércukortartomány új megjelölése zavart glukóz-homeostasis lehet. A WHO-szakértők inkább az éhomi vércukor-küszöbérték megjelölést fogadják el és nem változtatnának a diagnosztikus stratégián.

Kérdés, hogy a diabetes és zavart glukóztolerancia prevalenciáját hogyan változtatja meg, ha az új éhomi vércukorértéket veszik figyelembe? Milyen esetben nem állapítanak meg diabeteset a változatlanul elfogadott 2 órás és az új éhomi vércukor-koncentráció alapján és fordítva, mikor állapítható meg diabetes? A kizárólag éhomi vércukor alapján kórismézett diabetes gyakorisága az amerikai populációs vizsgálatokban 6,4%, a WHO-kritériumok szerint 4,4%. Az éhomi kritériumok alapján megállapított diabetes-gyakoriság egyes etnikai csoportokban jelentősen növekedhet.

A Mayo Klinikáról származó vizsgálat szerint az új éhomi kritérium alkalmazásával 40 év feletti életkorban kétszer annyi beteget találtak, mint a régi módszerrel. A zavart éhomi vércukor és a zavart glukóztolerancia összehasonlítása sem megnyugtató. Előbbi lényegesen ritkább, mint a zavart glukóztolerancia. A két eltérés csak 20–40%-ban konkordáns. A 65 év feletti népességre különösen érvényes az alacsony konkordancia.

Holländer Erzsébet dr.

II. típusú diabetes regressziója nem diabeteses állapotban. Burke, J. P. és mtsai (Div. Clin. Epidemiol., Dept. Med. Univ. Texas Health Sci. Ctr., San Antonio): Diabetes Care, 1998, 21, 1266.

A nem insulindependens diabetes mellitus (NIDDM) regressziója nem diabetes állapotban a betegségkrité-

riumok változása miatt kérdéses. A magas regressziós ráta arra utal, hogy a vizsgálati módszer túlságosan szenzitív volt. Megfelelőnek látszik az éhomi vércukorszint határértékének 140 mg%-ról 126 mg%-ra történő leszállítása, mely korrelál az orális vércukorterhelés változatlanul elfogadott 2 órás 200 mg% határértékével.

A régi, 140 mg% éhomi vércukor alapján megállapított „borderline”, vagy kémiai diabetesesetek $1/3$ -a nem diabeteses állapotba kerül. A szerzők az új kritériumok figyelembevételével vizsgálták a regresszió gyakoriságát.

A San Antonióban végzett tanulmányban 3301 mexikói származású és 1857 nem spanyol, fehér bőrű amerikai adatait dolgozták fel. A vizsgálatot 1987-ben kezdték el a NIDDM és cardiovascularis betegségek gyakoriságának megállapítására. A követési idő 7, a betegek egy részében 8 év volt. Mérték az éhomi és terhelés utáni 2 órás vércukrot, a lipid- és insulinszintet, vérnyomást, testtömegindexet, bőrredővastagságot. A NIDDM diagnosztikáját a WHO 1980. évi és az Amerikai Diabetes Társaság (ADA) 1997. évi kritériumai alapján fogadták el, az orális vércukorcsökkentő, vagy insulinkezelésben részesülő, 30 évnél idősebb, elhízott betegeknél a vércukor szintjétől függetlenül is elfogadták a NIDDM kórisméjét.

A követési idő végén a WHO-kritériumok szerint megállapított NIDDM-esetek 8,63%-ában észlelték a diabetes regresszióját normális szénhidrát-anyagcsere-állapotba. Az ADA-kritériumok figyelembevételével 9,08%-ban észlelték regressziót (a különbség nem szignifikáns).

Azon összesen 624 beteg közül, akiknek vércukorszintje a WHO-, ill. ADA-kritériumok szerint határértéken volt 11,5, ill. 12,5%-a bizonyult később nem diabetesesnek (a különbség nem szignifikáns).

A regresszióba került betegek diabeteses idősebb korban kezdődött, szociális körülményeik jók, elhízásuk kisebb mértékű volt. A változatlanul NIDDM-betegek éhomi és postprandialis vércukra, lipid és insulin-koncentrációja, betegségstartama nagyobb volt, mint a regresszióba került eseteké.

Regresszióra inkább lehet számítani frissen felismert NIDDM, magas HDL-cholesterinszint, jó szociális viszonyok mellett. Az életkor és a test-

súly nem befolyásoló tényező. A regresszió kilátásait rontja az elhízás, krónikus betegségek, antidiabetikus kezelés, magas éhomi és postprandialis vércukor, emelkedett triglicerid-koncentráció, hosszú diabetestartam.

Az eredményekből kitűnik, hogy a NIDDM regressziója enyhébb betegségformában és kevesebb egyidejű diabetes rizikótényező mellett várható. A remisszióba került betegek vércukor, triglicerid-, insulin-koncentrációja, testsúlya kisebb, mint továbbra is diabeteses társaiké. A szerzők szerint a testsúlynövekedés vagy -csökkenés nincs hatással a NIDDM regressziójára.

A tanulmány megkérdőjelezi a nehezen reprodukálható orális vércukorterhelés szükségességét. A vizsgálat kellemetlen, időigényes, költséges, sok orvos nem is alkalmazza rutinszerűen. A vércukorterheléssel megállapított NIDDM regressziójának valószínűsége nem különbözik az ADA-kritériumok alapján kóris-mézett diabetesesekétől. A várakozással ellentétben az éhomi vércukorküszöbérték leszállítása a NIDDM regressziójának gyakoriságát növelte.

Holländer Erzsébet dr.

Pancreas transplantatio és diabeteses szövődmények. Szerkesztéségi közlemény. Luzi, L. (S. Raffaele Scientific Inst. Milano): N. Engl. J. Med., 1998, 339, 115.

A diabetes progressiójáért okolható legfontosabb tényező a hyperglykaemia. A lap azonos számában *Fioretto* és mtsai I típusú cukorbetegnek nephropathiájának reverzibilitásáról számolnak be pancreas transplantációval normoglykaemiássá vált betegeken. Mások szerint a pancreas transplantatio (vesetransplantációval együtt, vagy anélkül) a diabeteses szövődményeket változóan befolyásolja: a nephropathia javul, a retinopathia nem. Az eredményeket befolyásolja a műtét után szükséges immunosuppressív kezelés. Figyelemre méltó, hogy *Fioretto* eseteiben a nephropathia már a transplantatio előtt fennállt, továbbá szignifikáns javulást csak 10 éven át fennálló normoglykaemia mellett észleltek.

Felmerül a kérdés, hogy a pancreas-beültetéssel biztosított normo-

glykaemia hatásosabb-e, mintha azt intenzív insulinkezeléssel érik el? A válasz igen, mert a glykozilált Hb érték-transplantatio után alacsonyabb, mint az intenzív insulinkezelésben részesülők eredménye. A diurnális vércukor-ingadozások is kisebbek a működő béta-sejtekkel rendelkező betegekben. A transplantatio eredményessége csak tartós immunosuppressív kezeléssel biztosítható. Utóbbiak közül a prednisolon gyakran okoz insulinrezisztenciát és zavart glukóztoleranciát.

A mikroalbuminuria primer prevenciójára és a perzisztáló albuminuria mérséklésére az intenzív insulinkezelés alkalmasabb, mint a hagyományos insulinadagolás. Ötéves intenzív kezeléssel a transplantált vesében enyhébb elváltozás észlelhető, mint hagyományos kezelés mellett. Igaz, az intenzív insulinkezelés csak a progressziót lassítja, pancreas transplantatio után 10 évvel viszont a nephropathia visszafejlődését figyelték meg.

Kérdéses, hogy 10 éves intenzív insulinkezelés után megszűnik-e a nephropathia? Nem ismeretes az sem, hogy milyen HbA1-szint szükséges a reverzibilitás eléréséhez. Insulinkezeléssel a HbA1 fokozatos csökkenését súlyos hypoglykaemiás események kísérik. Ez nem fordul elő pancreas transplantatio után.

A transplantatio kedvező következménye, hogy a béta-sejtek proinsulint és C-peptidet is termelnek. Előbbi insulinszerű hatása ismert. Újabban biológiai aktivitást tulajdonítanak a C-peptidnek is. Cukorbetegnek vese-funkciója C-peptid-bevitel hatására javul, vércukorszintjük mérséklődik. Valószínű, hogy a diabeteses szövődmények hasnyálmirigy-transplantatiót követő javulásában a C-peptid szerepet játszik.

A normoglykaemia biztosítása és a szövődmények megelőzése nem jelentik a pancreas transplantatio javallatát. A beavatkozás invazív, számos perioperatív szövődményt idézhet elő, nem ritka a szervkilökődés s a beteg egész életében toxikus, infekciókra hajlamosító, fokozott carcinoma-kockázattal járó immunosuppressív kezelésre szorul. Izolált hasnyálmirigy-transplantatio csak gondos mérlegelés után, azokban az esetekben jön szóba, ahol a vércukor beállítása igen nehéz, ill. gyakori, élet-

veszélyes hypoglykaemiás események miatt nem lehetséges.

Holländer Erzsébet dr.

Endokrinológia

A hypophysis-tumorok kezelése. Shimon, I. és Melmed, S. (Instit. of Endocrinol., Sheba Med. Center, Tel-Hashomer 52621, Israel): Ann. Intern. Med., 1998, 129, 472.

A Los Angeles-i Cedars Sinai Res. Instit.-ból származó közlemény 2 szerzője ötféle hypophysis-tumor kezeléséről készített összefoglaló referátumot. Külön csoportba vették a nem funkcionáló daganatokat és a különböző hypophysis hormonokat elválasztó tumorokat. Ez utóbbiak közé vették a prolactint, a növekedési hormont, az ACTH-t, valamint a TSH-t szekernáló daganatokat, mert ezek kezelésében nem kizárólag a sebészi eltávolítás jön szóba.

A prolactint termelő daganatok a hypophysis-tumorok 60%-át teszik ki, a microadenomák 80-90%-ban reagálnak *dopamin agonista* kezelésre, a macroadenomák ennél kisebb mértékben, 60-75%-ban. A túlnyomórészt bromocriptin-készítmények mellett egyéb, elhúzódóbb hatású szerek is vannak már, melyek egy részét a bromocriptin-resistens esetekben lehet eredményesen felhasználni (cabergoline, pergolide, lisuride, quinagolide és bizonyos esetekben a somatostatin-analógok is). A sebészi beavatkozás microadenomák esetében 55%-ban, macroadenomáknál 20%-ban eredményes, a korai recidíva 15-20%-os.

A másik 3 fajta hypophysis-tumor többségében *sebészi eltávolítással* oldható meg, az eredményesség a microadenomák esetében 70-90%-os, macroadenomák során kb. 50%-os, TSH-t szekernáló tumor esetében irradiációval is csak 67%-os. *Növekedési hormont és TSH-t elválasztó tumorok* sebészi eltávolítása mellett gyógyszeres alternatívaként a *somatostatin-analógok* jönnek szóba, közöttük már elhúzódó hatású készítmények is vannak, hatásosságuk 60-75%-os.

ACTH-t szekernáló tumor esetében gyógyszeres kezelés csak akkor jöhet szóba, ha a sebészi eltávolítás után recidíva lép fel, ilyenkor *irradiatio mel-*

lett és/vagy cortisolszintet csökkentő szereket (mitotane, ketoconazole, etomidate, metyrapone, aminoglutethimide) lehet adni. Ezekben az esetekben a bromocriptinnek minimális a hatása, az octreotid pedig hatástalan.

Az *irradiatio* a sebészi eltávolítás után még a TSH-t elválasztó, valamint a nem functionáló daganatok esetében használatos, utóbbiban gyógyszeres kezelés hatástalan.

Bár a hypophysis-daganatok jórészt resecálhatók, a functionáló daganatok recidívája gyakori, kezelésükben a gyógyszeres kezelésnek is jelentős szerep jut.

Iványi János dr.

Hasmenés, mint a medulláris pajzsmirigy-rák első megnyilvánulása.

Suter, W. R., Fantin, A. C. és Meyenberger, Ch. (Abt. Gastroenterol., Klin. C f. Inn. Med. Kantonsspital St. Gallen, Schweiz): Dtsch. med. Wschr., 1998, 123, 1134.

A medulláris pajzsmirigy-rák 5–10%-át teszi ki az összes pajzsmirigy-ráknak és mindössze 20–30%-ban jár hasmenéssel. Az első leírás 1966-ból származik (Williams, E. D.: Proc. Roy. Soc. Med., 1966, 59, 602–603.). A svájci szerzők olyan beteg kórtörténetét ismertetik, akinél másfél éves hasmenés után derült csak ki, hogy secretoros eredetről van szó és az endokrin irányba is terelt kivizsgálás bizonyította be, hogy a pajzsmirigyben lévő rák és 2 lokális metastasis az okozója az idült hasmenésnek. Célzott vékonytű-biopsia már az elvégzett műtét előtt bizonyította, hogy a tumor medulláris pajzsmirigy-rák.

A számos előzetes vizsgálat előbb hyperthyreosis mellett foglalt állást, s bár a thyreostaticus kezelés a pajzsmirigy-funkciót rendezte, a hasmenés megmaradt. A 3 napos éhezés után változatlanul fennálló és a napi 1800 g-ot elérő, nagy tömegű hasmenéses székletürítés terelte aztán a gyanút secretoros irányba. A serum calcitoninszintje enormis mértékben volt emelkedett (a normális 10 ng/l alatti értékről 4572 ng/l-re), mellette a chromogranin-B-sequentia, a somatostatin értéke volt még jelentősen magasabb, valamint a secretin-calcium-pentagastrin provokációs tesztre háromszorosára nőtt gastrin release peptid (bombesin).

Az elvégzett műtét, amelyik teljes pajzsmirigy-eltávolításból és kétoldali nyaki blockdissectióból állott, eredményes volt. A beteg hasmenése azonnal megszűnt, az emelkedett serum calcitoninszint is normalizálódott. 10 hónappal a műtét megoldás után a beteg teljesen panaszmentes.

A szerzők esetük ismertetése során utalnak arra, hogy a secretoros jellegű hasmenésekért több neuroendokrin tumor lehet felelős. Így a Zollinger-Ellison-syndromában a gastrin túlproductio, carcinoid előfordulásakor a serotonin, a multiplex endokrin neoplasiák (MEN) csoportjába tartozó Wermer-syndromában részben gastrin, részben parathormon, míg a vipomában (Verner-Morrison-syndroma) a vasoaktiv intestinalis peptid (VIP) túlproductiója felelős.

Iványi János dr.

Későn felismert 21-hydroxylase defectus okozta adrenogenitalis syndroma 7 éves fiú esetében. Frenzel, S., Dörr, H. G. (Klinik mit Poliklinik für Kinder und Jugendliche, Fridrich Alexander Universität, Erlangen-Nürnberg): Dtsch. med. Wschr., 1988, 123, 827.

A szerzők egy 7,3 éves korában magasnövés (150 cm + 4,74 SDS) és korai pubertas (Tanner-stádium 3; heretér-fogat 5 ml) miatt vizsgálni kezdett fiú esetét ismertetik. Genetikai célmagassága 180, actualis paraméterei alapján számított várható végmagassága 166 cm volt. Laboratóriumi leleteiből: se. 17-hydroxy-progesteron: 142 ng/ml, se. testosteron: 93 ng/dl. GnRH-teszt során hyperreactív LH-választ kaptak. A fentiek alapján 21-hydroxylase defectust diagnosztizáltak. Hydrocortison, Astonin H adása mellett a pubertas precox vera miatt 4 hetente 3,75 mg Decapeptyl Depot im. alkalmazására is sor került. A beteg legújabb paraméterei a therapia sikerességét jelzik: a jelenleg 13,3 éves fiú magassága 168,7 cm, jósalt végmagassága 173,7 cm.

A gyermek családi anamnesisének felvételekor kiderült, hogy egy 8 évvel idősebb fiútestvérét egy másik háziorvos kezeli, szintén 21-hydroxylase defectus miatt. A betegség természetéről, az újabb testvér születése

esetén kockázatról, a korai kezelés szükségességéről a szülők felvilágosítást nem kaptak. A szerzők hibásnak tartják az ismertetett fiúgyermek eddigi kezelőorvosait is: számos jelből korábban lehetett volna gondolni a későn diagnosztizált hormonzavarra.

[Ref.: Ma már Magyarországon is adottak a betegség korai diagnosztikájának – beleértve a prenatalis genetikai vizsgálatot is – feltételei, csupán csak gondolni kell a betegség, ill. az egy családon belüli ismétlődés lehetőségére.]

Tóth Miklós dr.

Hormonpótló kezelés. Barrett-Connor, E. (Dept. of Family and Preventive Medicine, Univ. California at San Diego): Br. Med. J., 1998, 317, 457.

A szerző 25 éves saját tapasztalat és a legújabb irodalmi adatok vizsgálata alapján kritikusan tekinti át a hormonpótló kezelés előnyeit és kockázatait.

A hormonpótló kezelés (HPK) során az *ischaemiás szívbetegség* (ISZB) kockázata nagyszámú, de nem placebo-kontrollált vizsgálat szerint átlagosan 30%-kal csökken. A cardioprotectio feltételezett mechanizmusa: az oestrogenek antioxidáns, calcium-csatornablockoló hatása, a lipid-profil, a haemostasis és a vascularis reactivitás kedvező irányú megváltoztatása. Ezen nem placebo kontrollált vizsgálatok azonban számos olyan korláttal bírnak, amelyek a HPK ISZB-rizikó csökkentő hatásának túlbecslésére vezetnek (a HPK-t vállaló nők magasabb iskolai végzettséggel bírnak, társadalmi státusuk magasabb, nem cukorbeteg és nem hypertóniások, kevésbé elhízottak, compliance-ük nagyobb).

A HPK a *csípőtáji csonttörések* számát 30, a *compressió csigolyatörések* számát 50%-kal képes csökkenteni. A törési rizikó csökkenéséhez azonban folyamatos szedés szükséges; 10 évvel a HPK elhagyása után a csontsűrűség és a törési rizikó azonos az oestrogen sosem szedőkével.

A HPK nem befolyásolja a *stroke* – és uterus-szal bíró nők esetén gestogennel együtt adva – az *endometrium carcinoma* előfordulását. 5 évnél hosszabb HPK növeli az *emlőrák* kockázatát, átlagosan 11 évi használat után

35%-kal. Az oestrogen gestogennel történő kiegészítése nem változtat a kockázaton.

HPK egyidejűleg fennálló nagy kockázatú betegségek esetén: *Dyslipidaemiás* betegségeken kedvező lehet a HPK lipid-profil módosító hatása. A szerző azonban megjegyzi, hogy a statinok LDL-csökkentő hatása kifejezettebb. A HPK már igazoltan *ISZB*-ben szenvedő betegeken történő alkalmazásának hatásáról csak a közeljövőben várható megbízható adat. Az eddigi, kis betegszámot felölelő vizsgálatok nem igazolták, hogy a HPK növelné az *emlőrákos* betegek recidívagyakoriságát. A közeljövőben induló randomizált vizsgálatok tisztázzák a kérdést.

A számos egyéb, érdekes és értékes adatot tartalmazó közlemény fontosabb záró következtetése:

1. A postmenopausalis osteoporosis preventiójának és kezelésének standard módszere a minimum 5 éven át tartó HPK.

2. Számos érv támogatja azt a stratégiát, ami szerint a HPK elkezdése a mainál későbbi életkorban (pl. 60–65 év felett) célszerű: (1) a csípőtáji törések a 65–70. életév után jelentkeznek, (2) a 60. év körül elvégzett osteodensitometriás vizsgálat jobban jelzi a törési rizikót, mint a perimenopausában elvégzett vizsgálat, (3) a később elkezdett s emiatt rövidebb ideig tartó HPK mellett várhatóan kisebb az emlőrákkockázat növekedése.

3. A nagy betegszámot felölelő randomizált vizsgálatok eredményének megismeréséig a HPK valamennyi nőbeteg esetében történő rutinalkalmazása nem ajánlható.

Tóth Miklós dr.

Gastroenterologia

Nem steroid gyulladásgátlók és *Helicobacter pylori*: terápiás lehetőségek. Marshall, B. (National Health Med. Res. Council, Sir Charles Gairdner Hosp., Nedlands, Australia): *Lancet*, 1998, 352, 1001.

A nem steroid gyulladásgátló szerek (NSAID) által okozott peptikus fekély gyógyítása gyakran elégtelen. A fekély kiújulását okozó tényezők egyike a *Helicobacter pylori* (HP) lehet.

A kórokozó és a NSAID interakciója tisztázatlan. Régebbi vizsgálatok szerint a baktérium nem fordul elő gyakrabban a NSAID szereket szedő, mint azokat nem fogyasztó betegeken. Véző duodenalis fekélyben ritkábban találtak HP-t, mint szövődmenymentes fekélyben, ahol az infekció gyakorisága 90%. A NSAID-t, vagy szalicilt kapó betegek HP negativitását azzal hozták összefüggésbe, hogy fekélyük gyakrabban vérzik.

NSAID által okozott fekélyek prevenciójára – kettős vak vizsgálatban – misoprostolt alkalmaztak. A megfigyelésekből arra következtettek, hogy a NSAID és a HP nincsenek kölcsönhatásban a fekély keletkezésében, eltérő módon okozzák az ulcerációt. A NSAID a cyclooxygenase gátlásával csökkenti a mucosa prostaglandin koncentrációját. A NSAID a gyulladási felelős cyclooxygenase-2 enzimet jobban gátolja, mint a gyomor cytoprotektív cyclooxygenase-1 enzimet.

A protonpumpagátlók a HP infekciót 20–40%-ban megszüntetik. Prospektív, randomizált vizsgálatban a NSAID által okozott fekélyt, vagy dyspepsiát omeprazollal kezeltek az elváltozások megszűnéséig, ezt követően folytatták a NSAID kezelést. Az 1, 3 és 6 hónapos ellenőrzések során gyorsabb javulást, kevesebb recidívát észleltek, mint abban a betegcsoportban, melyben az omeprazol kezelést HP-ellenes antibiotikus terapiával egészítették ki. Az eredményből azt a következtetést vonták le, hogy NSAID által kiváltott fekélyben omeprazol mellett a HP-ellenes antibiotikus kezelés nem kötelező.

Gastroduodenalis fekélyeket és erosiókat agresszív tényezők: sósav, pepsin, NSAID és HP okozzák. Az első kettő a nyálkahártya emésztésével hozza létre a fekélyt, melyet a HP-fertőzés súlyosbít. A NSAID ulcerogén hatása a mucosavédelem zavarásával magyarázható. A HP stimulálja a mucosa prostaglandint, ezáltal gátolja a nyálkahártya laesiót, így hasznos lehet. A protonpumpagátlók alkalikus vegyhatást idéznek elő, ami a HP növekedését akadályozza.

A NSAID okozta fekélyeket tehát a gyógyszer és nem a HP következményének kell tekinteni. A HP a NSAID fekélyben szenvedőknek inkább hasznos, nem kell kezelni. Nagyméretű fekély esetén a NSAID szedését félbe kell szakítani. Omeprazol kezeléssel a

NSAID eredetű gyomorfekélyek 80%-a, a duodenum fekélyek még nagyobb aránya gyógyul. Huzamos omeprazol, vagy misoprostol kezelés után a recidívagyakorisága évenként 30%.

Holländer Erzsébet dr.

Haematologia

Epstein-Barr-vírus és celluláris jelzőrendszer immunszupprimált betegek lymphomáiban. Liebowitz, D. (Marjorie B. Kovler Viral Oncology Laboratories, Department of Medicine, Section of Hematology/Oncology and Virology, University of Chicago, USA): *N. Eng. J. Med.*, 1998, 338, 1413.

Az Epstein-Barr-vírus (EBV) human herpesvírus, kapcsolata endémiás (afrikai) Burkitt-lymphomával ismert, de előfordul post-transzplantációs lymphoproliferatív betegségben (PTLD) és szerzett immunelégtelenséghez (AIDS) társuló lymphomában. In vitro az EBV a B-lymphocyták transzformációját és proliferációját képes kiváltani. Az EBV-fertőzött sejtek mindössze 9 vírusfehérje expressziójára képesek, melyek a transzformáló folyamatot közvetítik; ezek közül az egyik a látens membrán-protein-1 (LMP1), aminek hatékony transzformáló effektusa van sejtenyészeten; állatkísérletben nélkülözhetetlen a B-sejtek EBV in vitro transzformációjában. Az LMP1 a tumornekrózis-faktor (TNF) receptorok vírus analógja emberi sejtekben. A receptorok a sejtthártyába ágyazva helyezkednek el, egyik végük a külső milió, a másik a sejt belseje felé irányul. Akárcsak a TNF receptoroknak, az LMP1-nek citoplasmikus vég-része van, ami az intracelluláris fehérjékhez – TNF-receptor-asszociált-faktorok (TRAFs) – kapcsolódik. Ezek az LMP1-kapcsolt fehérjék aztán a kappa-B (NF- κ B) nukleáris transzkripció faktorot aktiválják, ami elindítja a sejtproliferációt. Mindezt a szerző sémás ábrákon szemléletesen demonstrálja.

Az 1. ábra A részén a sejtmembránba ágyazott LMP1 látható, a citoplasmában a TRAF és az inaktív NF- κ B, a magban pedig az EBV-genom. A második lépésben az LMP1 TRAF-hoz kapcsolódik, amivel aktiválódik

az NF- κ B transzkripció faktor. A κ B tulajdonképpen inhibitor fehérje, melynek elbomlása szükséges ahhoz, hogy a komplexből szabaddá váló már aktív NF- κ B a sejtmagba jutva ki tudja fejteni aktiváló effektusát. In vitro vizsgálatok szerint az LMP1 valószínűleg a TRAF-molekulákkal együtt stimulálja a sejtnövekedést, aktivált TNF-receptor komplexet utánozva a sejt plasmamembránján. Kettős immunfluoreszcens mikroszkópiás vizsgálattal és immunprecipitációval vizsgálták az említett kórképekben, hogy az LMP1 képes-e a TRAF-molekulákkal aggregátumokat képezni és elektroforézissel akarták igazolni, hogy az NF- κ B transzkripció faktor a tumorokban tényleg aktivált állapotban van. A TNF-család tagjai lényeges mediátorok a lymphocyták növekedésében és aktivációjában, két reprezentánsa, a CD30 és CD40 Hodgkin- és non-Hodgkin-lymphomákban fordul elő és lényeges szerepük van a betegségek pathogenesisében. Valószínű, hogy az LMP1-nek növekedést serkentő effektusa van az emberi B-lymphocytákban, mégpedig TRAF-molekulákkal együtt a plasmamembránon keletkezett aggregátumokkal.

Az in vitro transzformáló és biokémiai sajtóságok ellenére nincs rá közvetlen bizonyíték, hogy az LMP1 hozzásegít a lymphoproliferatív betegségek malignus fenotípusának a keletkezéséhez. EBV szerepe ezeknek a betegségeknek a keletkezésében vitatható, egyrészt azért, mert LMP1 expresszió nem fedezhető fel EBV-asszociált tumorok minden típusában. Amint arra a szerző utalt, LMP1 előfordul PTLD-ben, AIDS-asszociált NHL-ban, Hodgkin-kórban, de nem endémiás Burkitt-lymphomában, jóllehet EBV genom itt kivétel nélkül megtalálható. Burkitt-tumorokban kromoszóma transzlokáció fedezhető fel, ami a MYC-gént képes a 8. kromoszómán aktiválni. Burkitt-lymphomában EBV és LMP1 expresszió hiánya arra utal, hogy a vírus a B-lymphocytákat a betegség kezdetén stimulálja, ezzel szemben folyamatos effektusa nem szükséges a malignus fenotípus fenntartásához. MYC aktiválás gátolja az EBV-fehérjék szükségletét, hogy a transzformált állapot megmaradjon.

A PTLD az EBV-asszociált lymphoproliferatív betegségek heterogén

csoportja, elsősorban immunszuppressziós állapotban, szerv- v. csontvelő-transzplantációt követően. Patológiai a B-lymphocyták polimorf differenciáltsági fokától a monoklonális nagy malignitású lymphomáig terjednek és úgy tűnik, hogy LMP1 expresszió a monoklonális PTLD-kben csak időleges. Valójában ezekben Burkitt-szerű MYC transzlokáció található, emellett bőséges LMP1 expresszió, ami arra utal, hogy a malignus fenotípus keletkezéséhez az LMP1 feltétlenül szükséges.

A szerző arra volt kíváncsi, hogy milyen kapcsolat van az LMP1 és TRAF-molekulák között PTLD reprezentatív eseteiben és EBV-poz.-AIDS-asszociált NHL-ban. Minden esetben vizsgálta, hogy az NF- κ B transzkripció faktor ezekben a daganatokban valóban aktivált állapotban volt-e? A leletek szerint biztos, hogy az LMP1 jelzőrendszernek az EBV-asszociált tumorokban szerepe van.

A vizsgálatok összesen 10 betegen történtek: 8 PTLD, közülük 2-2 polymorph, ill. monomorph Burkitt-szerű, 4 pedig monomorf diffúz nagysejtes immunoblastos lymphoma. Két monomorf eset kivételével a többi EBV poz. volt. Egy esetben 9-es triszómiát, 3-ban pedig transzlokációkat találtak. Az egyik monomorf diffúz nagysejtes immunoblastos lymphomában BCL6, a Burkitt-típusúakban pedig MYC onkogén fordult elő. AIDS-asszociált NHL-kban – mindkettő nagysejtes immunoblastos – az EBV status poz. az egyikben t(8;14) transzlokáció és MYC onkogén volt kideríthető. Végeredményben a PTLD betegek tumoraiban, ahol az EBV pozitív volt, LMP1 expressziót is ki lehetett mutatni, akárcsak AIDS-asszociált NHL-ban, amivel szemben a három Burkitt-tumorban az EBV poz., az LMP1 viszont negatív volt. Kettős immunfluoreszcens mikroszkópiával kiderült, hogy az LMP1 immunprecipitált TRAF-1-gyel és TRAF-3-mal mind a 8 EBV poz. és LMP1 poz. esetben kimutatható, amit a közlemény színes ábrákban mutat be, külön az LMP1 lokalizációt, a TRAF-1 és az LMP1 + TRAF-1 komplexeket. Elektroforetikus vizsgálatból pedig az derült ki, hogy aktivált NF- κ B mind a 8 EBV poz. és LMP1 poz. szövetmintában kimutatható, de egyetlen EBV-neg. metszetben sem. Az eredmények alapján a két TRAF jelző-molekula az

LMP1-gyel együtt membrán-aggregátumokat képezett PTLD-ben és AIDS-asszociált NHL-ban. Az LMP1 immunprecipitáció TRAF-1 és TRAF-3 ellenes antiserummal arra utal, hogy az LMP1 valójában transzformáló fehérje és a TRAF jelző-molekulákkal asszociált a vizsgált lymphoproliferatív kórfolyamatokban. Mióta in vitro vizsgálatokból kiderült, hogy az LMP1 aktivált TNF-receptor komplexet képes a TRAF-molekulák aggregációjával utánozni, a jelenlegi eredmények arra utalnak, hogy ugyanez a mechanizmus érvényesül PTLD-ben és AIDS-asszociált NHL-ban. In vitro az is igazolódott, hogy ennek NF- κ B aktiválás a következménye, ami valójában transzkripció faktor. Ezek szerint az LMP1 olyképpen működik, mint jelátvivő fehérje a fenti tumorokban. Genetikai és biokémiai vizsgálatok sejtenyésztésben arra utalnak, hogy az LMP1 valójában a cellularis TNF-receptor család vírusanalógja és NF- κ B aktiváció útján jelátvitelre képes. Sejtnövekedést kiváltó hatásával az LMP1 képes human EBV-asszociált daganatokban a sejtek transzformálására, jóllehet erre vonatkozó direkt bizonyíték még nincs, de a gyakori LMP1 expresszió a betegek tumorszövetében ezt a megfigyelést megerősíti és PTLD-ben az LMP1-re szükség van a malignus sejtek proliferációjához, cellularis onkogének aktiválása után is. A TNF-receptor család egyéb tagjai, többek közt a CD30 és CD40 egyéb típusú lymphomákra típusosak, de a TRAF-mediált jelzőrendszer hasonló és fontos szerepe van a transzformáció folyamatában.

Bán András dr.

A polycythaemia vera terápiája: ³²P monoterápia vagy folyamatos hydroxyurea kezelés 461, hatvanöt évnel idősebb betekben. Najean, Y., Rain, J. D. (From The French Polycythemia Study Group and Service de Médecine Nucléaire, Hôpital Saint-Louis, Párizs, Franciaország): Blood, 1997, 89, 2319.

A polycythaemia vera nem ritka betegség, statisztikai adatok szerint az évi incidencia 1-2/100 000 lakos évente, ami az életkorral párhuzamosan emelkedik. A klinikai rizikófaktorok egyrészt vascularisak, me-

lyeknek következményei a beteg életminőségét és környezetét is befolyásolják; éppen ezért fontos a helyes kezelés megválasztása. Az Ile de France régióban életkorra adaptálva kétfajta terápiás protokollt javasoltak, melyek közül a közleményben ismertetett kezelésnek az volt a célja, hogy felmérje a kiegészítő terápia eredményességét hydroxyureával (HU) szemben, a ³²P radioterápia kiegészítésében. A PV-leukaemiás transzformációjában kétségtelenül nagy szerepe van a hosszú tartamú radioterápiának; kérdés, ha ennek a dózist csökkentik, akkor milyen eredmény várható? Ezenkívül egyéb előnyei is vannak: a thrombocytaszámot nem befolyásolja és a megakaryocita- és thrombocyta-hyperplasia talaján keletkezett myelofibrózis (MIF) rizikója is csökken. Úgy tűnik, hogy 461 beteg elemzéséből ezekre a kérdésekre válaszolni lehet.

A Polycythemia Vera Study Group (PVSG) 1969-ben összehasonlító vizsgálatokat javasolt a PV különböző terápiájáról, melyben francia haematológusok vettek részt (01 protokoll). A második protokollnak (05 protokoll) az volt a célja, hogy összehasonlítsa ³²P és phlebotomiák + aspirin hatását, amit azért nem lehetett értékelni, mivel nem vették számba a betegek életkorát és a vaszkuláris rizikófaktorokat. 1979-től kezdve a francia haematológusoknak azt a protokollt javasolták, melynek eredményeit 16 éves megfigyelés után ismertetik. Mivel a ³²P potenciális leukaemiás rizikófaktor, a 65 évesnél idősebb betegek kezelésében 0,1 mCi/kg (3,7 MBq, maximálisan 7 mCi) mennyiségét javasolták. Phlebotomiára csak akkor volt szükség, ha az izotópkezelés előtt a htk. az 55%-ot meghaladta. Komplet remissziót 4 hónap után értek el (norm. hb., fvs. és thro.). A betegek egy részét nem kezelték tovább, a másik csoportban viszont 10 mg/kg/d HU-val folytatták. Aspirint csak azok kaptak, akiknek az anamnesisében thromboembóliás esemény szerepelt. A betegek vérképét és klinikai állapotát rendszeresen kontrollálták. A ³²P terápiát pedig folytatták, ha a htk. 50% fölé emelkedett és a vvs. volumen a normális érték 125%-át meghaladta. A ³²P-indukálta remisszió után a fenntartó kezelést elhalasztották, míg a Hb.-szint nem haladta meg a

120 g/l-t, a thrombocytaszám pedig a $200 \times 10^9/l$ -t.

A 461 beteg 1979–1996 közötti periódusban két csoportra oszlott: az egyikben kizárólag ³²P-vel kezelték őket (242 eset), a másikban az izotópkezeléssel együtt folyamatos HU-adással. Az ellenőrzés 1996 júniusáig, illetve a betegek haláláig tartott. A folyamatos terápia lényegesen megnyújtotta a ³²P indukálta remisszió tartamát, ami azt jelenti, hogy $1/3$ -dal kisebb volt az évi sugármennyiség, mint az első csoportban, ahol a betegek csak ³²P-t kaptak. A folyamatos kezelés során a betegek 25%-ában a thrombocytaszám viszont lényegesen magasabb volt és ezzel együtt a vaszkuláris szövödmények száma sem csökkent. Ezen felül a leukaemiás rizikó 8 év elteltével lényegesen fokozódott, akár csak a különböző tumorké. A folyamatos HU, a MIF progressziót sem csökkentette, melynek incidenciája 15 év után 20%-osnak bizonyult. Rövidebb volt a kombinált kezeltekben az élettartam is, átlagosan 9,3 év, szemben a másik ³²P monoterápiában részesült betegekével; itt 10,9 évnél bizonyult. Az igen súlyos esetekben mindez hatástalan volt, mivel a remisszió tartama nem volt két évnél hosszabb, jóllehet a vaszkuláris szövödmények száma itt is csökkent. PV legtöbb esetében a legelső ³²P okozta remisszió tovább tartott két évnél, a folyamatos HU-terápia viszont a vaszkuláris rizikószámát nem csökkentette. Végeredményben a folyamatos HU-kezeléssel szignifikánsan növekedett a leukaemia és carcinoma rizikó, az élettartam pedig 15%-kal csökkent. Ezzel szemben meg kell jegyezni, hogy azokban a betegekben, ahol relapszus hamar következett be, a fenntartó kezelés valóban csökkentette a vaszkuláris szövödményeket, sőt az élettartam kissé emelkedett.

Milyen tanulságok vonhatók le mindezekből? A ³²P izotóp terápiát idősebbek igen jól tolerálják és öregkori PV-ban javítja az életkilátást és az életminőséget. Felmerülhet vele a folyamat potenciális súlyossága, mivel az első ³²P remisszió után a relapszus viszonylag gyorsan következik be, ez pedig igen fontos prognosztikus tényező, elsősorban a vaszkuláris rizikó és malignus szövödmények szemszögéből tekintve. Végül kiderült, hogy a radio-kemoterápia

együttesen nem csökkenti a vaszkuláris rizikót és MIF progressziót, sőt növeli a leukaemiák és rosszindulatú daganatok rizikóját; éppen ezért csak akkor indikált, ha a folyamat súlyos és rövid időközökben adott ismételt ³²P-re van szükség.

Bán András dr.

Máj- és epeútbetegségek

Májdaganatok percutan kezelése interstitialis rádiófrekvenciás thermoablatióval. Allgaier, H.-P., Deibert, P., Zuber, I. és mtsa (Abteilung Innere Medizin II, Medizinische Universitätsklinik, Freiburg): *Dtsche Med. Wschr.*, 1998, 123, 907.

A primer hepaticus és sekunder metastatikus májdaganatok kezelésére sebészi és nem sebészi eljárások állnak rendelkezésre. A diagnózis felállításának időpontjában azonban már a betegek többségénél nem végezhető kuratív sebészi beavatkozás.

A szóban forgó kórkepek rossz prognózisa miatt az inoperabilis betegek számára nem sebészi, minimálisan invazív, percutan vagy interventionalis radiológiai kezelési módokat dolgoztak ki. Ilyenek a percutan ethanol-injekció (PEI) vagy a localis transarterialis chemoterápia (TAC), amit a tumort ellátó erek embolisatiója követhet transarterialis chemoembolisatio (TACE). Hátránya a fenti módszereknek, hogy az alkoholinjekciókat ismétetni kell, TAC után toxikus hepatitis, ill. TACE után májelégtelenség léphet fel.

Az utóbbi években percutan lokális hyperthermiás eljárásokat dolgoztak ki azzal a céllal, hogy hatásosabb tumor destrukciót, ezáltal hosszabb túlélést érjenek el. Interstitialis hyperthermiát mikrohullám-elektrodákkal, lézersugárral (száloptikán bejuttatott) vagy rádiófrekvenciás tű-elektrodákkal lehet létrehozni. Ezeket ultrahang vagy mágneses magrezonanciás rétegvizsgálat segítségével helyezik el a daganatban. A lézerkoagulációt főként májmetastásisos betegeknek használják. A percutan mikrohullám-koagulációt és az interstitialis rádiófrekvenciás thermoablatiót (RTA) illetően túlnyomóan kis hepatocellularis carcinomák (HCC) kezelésében vannak tapasztalatok.

Szerzők dolgozatukban a RFTA technikáját, eredményeit és a lefolyás ellenőrzésére szolgáló módszereket ismertetik primer vagy sekunder májdaganatok kezelésében.

Technika. Feltétel, hogy célzottan megsűrűsödött primer vagy sekunder májlaesióról legyen szó (max. 3 db, max. 3 cm átmérő). A kezelés kontraindikációját jelenti, ha súlyos alvadási zavar vagy thrombocytopenia áll fenn, illetve, ha a beteg nem kooperál.

Egy nagy felületű bőrelektroda elhelyezése után megjelölik a punkció helyét. Helyi érzéstelenítés és alkalomadtán nyugtató vagy fájdalomcsillapító alkalmazása után a tüelektroddal, UH-vezérlés segítségével megpungálják a tumort. Ezt követi a négy elektrodahorog kitolása. Majd a punkciós elektrodákat generátorra kapcsolják, amely az elektrodák végét 8 percen át kb. 100 °C-ra fűti fel. A tumor átmérőjétől függően további thermolaesiók idézhetők elő a punkciós tengely mentén úgy, hogy az elektrodahorgok behúzósa után visszahúzzák a tűt, majd a tengely más pontján ismét kitolják a horgokat. Sikeres RFTA után kifejezetten hyperéchogen laesiót látunk, melynek átmérője nagyobb az eredeti tumornál. A beteg postinterventionalis felügyelete hasonlóan történik, mint májpunkciónál.

Hepatocellularis carcinoma. 1996-ban Rossi és munkatársai 39 betegen végzett RFTA-kezelésről számoltak be. A betegeknek májcirrhosis mellett kialakult kis HCC-ja volt (átmérő ≤ 3 cm). Mono- vagy bipolaris elektrodákkal átlagosan 3,3 ülésben végzett beavatkozás volt szükséges ahhoz, hogy lehetőség szerint teljes necrosist érjenek el. Átlagosan 23 hónapos nyomon követés alatt 16 betegnél (39%) alakult ki recidíva. Ebből csak 2 volt localis recidíva, a többi 14 betegnél újabb góccok keletkeztek. A 16 betegből 9-nél újabb sikeres RFTA-t végeztek. Szövődmény nem fordult elő. Az átlagos túlélési idő 44 hónap volt. A számított túlélés az első évben 94%, a második évben 86%, a harmadik évben 68%, a negyedik és ötödik évben 40% volt.

Májáttétek. Májáttétek RFTA-val való kezelésére idáig csupán kísérleti vizsgálatok történtek. Az egyik tanulmányban 16 beteg 31 májáttétét kezelték. Az alapbetegségek colorectalis

cc. (n=9), gyomor cc. (n=3), a vékonybél leiomyosarcomája (n=2), papilla és pancreas cc. (n=2) voltak. 6–25 hónappal korábban valamennyi betegnél a primer tumor resectiója történt. 11 betegnél soliter laesio, 5 betegnél multiplex áttét fordult elő (max. 6). A tumorátmérő többnyire 3 cm alatt volt.

Négy soliter laesióval rendelkező betegnél a beavatkozást követő 15–60. nap között metastasis resectiót végeztek. A tumorok 80–90%-a necroticus volt. Átlagosan 18 hónap követési idő alatt 27 kezelt laesióból 18-ban nem mutatkozott radiológiai vizsgálattal (CT, MR) észlelhető progressio. Két beteg gyorsan progrediáló folyamata következtében 13, illetve 16 hónap múlva meghalt. Egy intraperitonealis vérzésen kívül más szövdmény nem fordult elő.

Az RFTA által létrehozott necrosis térfogatának növelése céljából Livraghi és munkatársai a kezelés előtt vagy alatt konyhasóoldat injekciókat alkalmaztak az RF-elektrodok segítségével. Az eljárás végső megítéléséhez még további vizsgálatok szükségesek.

A lefolyás ellenőrzésére igen hasznosnak bizonyult a dinamikus CT-vizsgálat. A postnecroticus oedema, neovascularisatio vagy maradék tumorszövet által okozott interpretációs nehézségek kiküszöbölésére az első kontroll CT- vagy MR-vizsgálat már az intervenciót követő 3–4. napon esedékes, mivel ebben az időpontban a necrosis maximális, a neovascularisatio pedig még csekély.

Residualis tumorszövet kimutatásában az angiográfia hasznos segítséget nyújthat. Az ultrahang a kis tumormaradványok kimutatásában nem megbízható. A color Doppler-UH-vizsgálat kontrasztanyaggal, mint non-invasiv módszer, még vizsgálatok tárgyát képezi.

A tumormarkerek (pl. α -fetoprotein HCC-nál, carcinoembrionalis antigen colorectalis cc.-nál) meghatározása további lehetőség a tumorablatív kezelés hatásosságának megítélésében. Az eredmények mindig a klinikai és képalkotó vizsgálatok leleteivel összhangban értékelendők.

Szerzők véleménye szerint a RFTA különleges előnye a többi localis terápiához képest (pl. PEI, TAC, TALE) az, hogy nagyfokú tumordestrukciót lehet létrehozni egyetlen terápiás „ülésben”.

Mielőtt ez az új módszer általánosan ajánlható lenne inoperabilis HCC-k vagy májáttétek kezelésére, szükség volna még egy – a jelenleg alkalmazott standard kezelésekkkel való összehasonlításra.

Petri Klára dr.

A nitrogén-monoxid szerepe a májcirrhosisban észlelhető hemodinamikai eltérésekben, valamint nátrium- és vízretencióban. Martin, P. Y., Gines, P. és Schrier, R. W. (University of Colorado, Denver, USA és Hospital Clinic i Provincial, Barcelona, Spanyolország): N. Engl. J. Med., 1998, 339, 533.

A cirrhotikus ascites kialakulásában fontos szerepe van a betegeknek észlelhető perifériás arteriális értágulatnak, hyperdynamias keringésnek, valamint nátrium- és vízretenciónak, amelyek létrejöttében a nitrogén-monoxid (NO) döntő szerepét az utóbbi években igazolták.

Állatkísérletek során sikerült kimutatni, hogy cirrhotikus patkányokban jelentősen fokozódik az endothelialis NO szintáz aktivitás és ezzel párhuzamosan csökken az erek vasopressor érzékenysége. Ezen jelenségeket a NO szintézis gátlásával, illetve endothelialis denudációval meg lehet szüntetni. Kimutatható volt az is, hogy a cirrhotikus állatok ereinek falában kétszer annyi a NO szintáz enzim, illetve az ezen enzim termelődéséért felelős messenger RNS mennyisége is. Ezen anyagok szintjének emelkedése időben megelőzi a NO-szintáz növekedését és az ascites kialakulását. Cirrhotikus patkányokban a NO-szintézis tartós gátlásával sikerült megszüntetni a betegségekre jellemző hemodinamikai eltéréseket és ezzel párhuzamosan növekedett az állatok nátrium- és vízkiválasztása, normalizálódott a nátriumszintjük és megszűnt, vagy jelentősen csökkent ascitesük mennyisége is. A NO-szintézis gátlása valószínűleg az arteriális vérnyomás emelésével (és a vesék perfúziójának javításával), illetve a baroreceptor tónus down-regulációjával (a renalis és szisztémás hemodinamika helyreállításával) javítja a veseműködést. Egyelőre még nem ismert, hogy cirrhosisban a fokozott NO-szintézis primer jelenség, vagy a hyperdynamikus keringés következménye.

Kimutatható, hogy asciteses cirrhotikus betegekben is fokozott a NO-szintézis. A NO-szint magasabb a portalis erekben, mint a perifériás vénákban, ami a NO splanchnikus eredetű utal. A NO metabolitjainak szintje és a kilégzett levegő NO-szintje is magasabb, ez utóbbit a perctérfogattal is arányosnak találták. Hasonlóképpen a monocyták és polymorphonuclearis sejtekben mért indukálható NO szintáz aktivitás is magasabb asciteses cirrhotikus egyénekben. Emberben eddig csak egyetlen vizsgálatot közöltek a NO-szintézis (N^G-monometil-L-arginin 30 perces infúziójával történt) átmeneti gátlásának hatásáról. A kísérlet során az artériás vérnyomás normalizálódott, de a portalis hypertonia nem szűnt meg. Nem vizsgálták ugyanakkor a hepatikus véráramlást, a vasoconstrictor rendszer működését, illetve a veseműködést sem.

A fenti adatok azt mutatják, hogy a NO-szintézis fokozott cirrhotikus betegekben. Egyelőre nem ismert (csak állatkísérletekből extrapolálható), hogy ezen jelenségnek mekkora szerepe van emberben a cirrhotisban észlelhető artériás vasodilatatio, valamint nátrium- és vízretenció pathogenesisében. Ha a NO-szintézis gátlásával kapcsolatos állatkísérletes eredményeket emberben is sikerül megerősíteni, a NO-szintézis befolyásolásával új terápiás lehetőség birtokába juthatunk a cirrhotisban szenvedő egyének ascitesének, valamint keringési és veseműködési zavarának kezelésében.

Fábián György dr.

Vírushepatitis

A krónikus hepatitis kezelése. Szerkesztéségi közlemény. Omata, M. (Univ. Tokyo): N. Engl. J. Med., 1998, 339, 114.

A lap azonos számában 358 lamivudin (L) kezelt krónikus hepatitis B infekcióban szenvedő beteg máj szövettani és biokémiai javulásáról számolnak be. Az egy évig tartó kezelés hatására a necroinflammatorikus jelenségek csökkentek. Napi 100 mg L adagolásával észlelték a legkifejezettebb seroconverziót, a hepatitis B vírus suppressióját, a májenzimek normalizálódását. A súlyos mellékhatások ritkák voltak.

Kérdés, hogy a vírus replicációra gyakorolt hatás tartós-e? A HBV más vírusokhoz hasonlóan a hepatocytákban lévő reverz transzkriptáz enzim hatására reverz transzkripció folyamaton mehet át. A L e folyamatot in vitro és in vivo is gátolja, megakadályozva a vírus replicációt a hepatocytákban. A HBV reprodukciónak két módja van: a humán genomon kívüli episomalis út és egy másik, melynek során a HBV DNA beépül a humán genomba. A reverz transzkripció folyamata akkor kezdődik, amikor a virális DNA belép a hepatocytába. A reverz transzkriptáz gátló L-nak erre az episomalis folyamatra nincs hatása. Hibridizációs vizsgálatok igazolták, hogy a hepatikus HBV DNA nem változik L kezelés hatására. Ezért a L abbahagyása után a hepatitis B fellángolhat. Azok a vizsgálok, akik a kezelés befejezése után néhány hónappal is kontrollvizsgálatot végeztek, gyakrabban észleltek necroinflammációt, mint a L terapia végén.

HBeAg seroconverzio egy éves napi 25, ill. 100 mg L kezelés után 13, ill. 16%-ban következett be. A kontrollcsoportban ez az arány 4%. Alfa-interferon hatására 33%-ban tapasztaltak seroconverziót, kontrollcsoportjukban ennek aránya 12% volt. Ismert, hogy a seroconverzio spontán is bekövetkezhet, ezért a két terápiás eljárás nehezen összehasonlítható.

A seroconverzio nem old meg minden problémát. Tény, hogy a seronegatív betegek túlélési aránya kedvezőbb, mint a seropozitívaké (6 év múlva 100, ill. 70%). A HBV infekció megnyugvása azonban nem csökkenti a hepatocellularis carcinoma rizikóját. A vírus behatolása a genomba és replicációja a carcinogenesis fontos tényezője s e folyamatot a L nem befolyásolja.

Annak ellenére, hogy a L gátolja a májlaesio progressióját, úgy tűnik, hogy az egy évig tartó L kezelés a betegség végső kimenetelét nem befolyásolja. Peck és mtsai 20 gyermek beteget kezeltek 5 mg/tskg L-nal 19 hónapig s egy esetben sem észleltek hepatocellularis carcinomát. Húsz placeboval kezelt betegük közül 7 esetben keletkezett májdaganat. Megfigyelésük a korai kezelés szükségességét támasztja alá, így a hepatocyták nagy tömegébe történő vírus DNA beépülés meggátolható.

Holländer Erzsébet dr.

Sebészet

Acut diverticulitis. Ferzoco, L. B., Raptopoulos, V., Silen, W. (Dept. of Surgery, Beth Israel Deacons Medical Center, 330 Brookline Ave., Boston, MA 02215, USA): N. Eng. J. Med., 1998, 338, 1521.

A „nyugati” társadalmakban a diverticulosis gyakorisága a 45. életévet követően 5–10%, míg a 85 év feletiekénél 80% az előfordulás. Az esetek 20%-ában fejlődik ki diverticulitis az alapfolyamatból. Hinchey és mtsai 1978-ban klasszifikálták is a betegség stádiumait. Stage I. a hasi panaszokat okozó gyulladás, II. a pericolicus abscessus, III. a suppurativ peritonitis, IV. a fecalis peritonitis megjelenése. Megkülönböztetendő az a helyzet, amikor a peridiverticularis abscessus perforál és amikor a diverticulum maga perforál szabadon a hasüregbe.

A diverticulitisben szenvedő betegek 20%-a 50 év alatti. A betegség fiatalokban sokkal veszélyesebb, aminek az általában késlekedő diagnózis az oka. Az esetek számának fokozódása az elmúlt két évtizedben kapcsolatban állhat az egyre szélesebb körben alkalmazott steroid terapiával és a szervezet immunrendszerét érintő gyógyszerek használatával.

A diverticulum kialakulása két factorra vezethető vissza. A megnövekedett intraluminalis nyomásnak nem tud ellenállni a meggyengült bélfallal. Előbbi a rotszegény táplálkozás következménye, ami előidézi a gyorsabb bélpassagot és a fokozott flatulentiát. A diverticulum azon a ponton jön létre, ahol a belet tápláló erek belépnek a mucosába. Több közülük a mesocolon, ill. az appendix epiploicák irányába helyezkedik el, ami esetleges perforatio esetén ugyancsak meghatározza a folyamat kiterjedhetőségét. Ha egy fecalith elzárja a diverticulum szájadékat, megakadályozhatja a diverticulum „szabad” perforációját. A közeli szervek fistula révén involválódhatnak a folyamatba. Nőknél a sigmoideo-vesicalis sipoly ritkább, mert az uterus útját állhatja a folyamatnak, de ugyanez a tény segíti elő a sipoly kialakulását a hüvely és a bőr között.

A gátra, penisbe kisugárzó, vizeleti panaszokat is okozó bal alhasi fájdalom, mely a symphysis területét sem kíméli, karakterisztikus. Colovesicalis

fistula esetén pneumatúria, fecalúria, urinalis infectio lehetséges. Kísérheti székelési zavar, véres székürítés. Obstruktív tünetek csak több akut eseményt követően jelentkeznek. A szűkület következménye lehet a caecum dystensió-extrém esetben perforatio, ill. vékonybél obstruktio a sigma táj „tumora” következtében. 85%-ban a bal colonsféra érintett. A jobb colonsféra megbetegedése Ázsiában gyakoribb, ahol – éppen ezért – a diagnózist gyakran appendicitisben jelölik meg, annál is inkább, mert ez a lokalizáció ott is a fiatalabb életkorban jellemző.

A hagyományos vagy kettős kontrasztos irrigoscopia könnyen kimutatja a diverticulomot, de nem alapvető a gyulladás kimutatása szempontjából. A szűkület Crohn-betegség vagy carcinoma jele is lehet. Sigmoidoscopia (biopsia) UH és CT segíthet a differenciálásban. A pericolicus gyulladás, vagy malignus folyamat eredményeképpen létrejövő falmegvastagodás elkülönítése a képalkotókkal nehéz feladat.

Az első szolidabb gyulladásos attacknál folyékony-pépes diéta, 7–10 napos antibiotikum-kezelés (Ciprofloxacin, Klion) szükséges. Fájdalomcsillapítónak morfintartalmú szer adása nem javasolt, mert az colon spasmust okoz. Ha a beteg orálisan nem kezelhető, hospitalizálni szükséges. 5 cm-nél nagyobb tályog esetén annak leszívása, drenálása javasolt UH-, vagy CT-vezérléssel.

A diverticulitises betegek 20%-a kerül műtetre. Elektív műtét fistula kialakulása, passage-zavar, malignitás gyanúja, vagy recurráló gyulladások esetén szükséges. Szerzők 227 betegnél végeztek elektív műtétet, 88%-ban primer resectiót. Anastomosis elégtelenség 2%-ban volt, a mortalitás nem érte el az 1%-ot. A jelenlegi trend ebben az esetben a laparoscopos sigma resectio, annak minden további előnyével, melyek a laparoscopos sebészet jól ismert ismerve.

Perforatiót követő peritonitisben a vitalis sürgősséggel végzett műtét lehet; körülírt folyamat, rövid anamnesis esetében a kiadós drenázs, öblítés, colostoma felhelyezése mellett. Ha gyulladásos, esetleg ki nem zárhatóan tumoros-malignus konglomeratum áll a peritonitis-perforatio hátterében, a Hartmann-műtét preferálandó. Kétségtelen, hogy csak a betegek 30–75%-a kerül második „ülés-

ben” műtetre, vagyis a vastagbél folytonosságának helyreállítására. A helyreállító műtét sokszor technikailag nehéz, az anastomosis elégtelenség 16% és a beavatkozás mortalitása eléri a 4%-ot, ami magasabb, mint az akut műtété. A colon kimosása – akut műtét gyanánt – és a primer varrat elkészítése, még a legprecízebb cleaning esetén is kockázatos, inkább az obstruktív folyamatok esetén javallható.

Sugár István dr.

Szülészet és nőgyógyászat

A vajúdás alatti sétának nincs hatása a szülésre. Bloom, S. L., McIntire, D. D., Kelly, M. A. és mtsai (Dept. of Obstetrics and Gynecology, Univ. Texas Southwestern Medical Center, Dallas): N. Engl. J. Med., 1998, 339, 76,

Már a századforduló körül megjelent tankönyvben Williams leírta, hogy a vajúdo nők a szülés alatt előszeretettel mozognak szobájukban és ülő pozícióban szeretnek elhelyezkedni. A későbbiekben terjedt el az a vélemény, hogy a szülés alatt a fekvő helyzet a normális. Ez a megállapítás elsősorban az egészségügyi személyzet által volt támogatva. Sok alkalommal vezetett e nézet ellentmondásra a szülőnő és a személyzet között.

Az eddigi viszonylag kevés tudományos vizsgálat nem adott meggyőző eredményt a vajúdo testhelyzete és a szülés lefolyása közötti kapcsolatról. Szerzők prospectív vizsgálatokban erre próbáltak választ adni.

A vizsgálatba szövődménymentes terhességet követő, 36–41. hetes terhességi korban lévő szülőnők kerültek. A két vizsgálati csoportba randomizáltan kerültek a terhesek, a szülés tágulási szakaszának elején, a magzati burok állapotától függetlenül. Az egyik csoportba az ágyban fekvők (531), míg a másik csoportba a sétálók (536) kerültek.

A vajúdok pedometert (sétálásmérő) viseltek s e szerint a sétálók átlag 553 ± 801 lépést, míg az ágyban fekvők 30 ± 42 lépést tettek meg a szülés első, tágulási szakasza alatt.

A részletes statisztikai feldolgozás alapján a két csoport között a vizsgált paraméterekben különbséget nem találtak. Megegyezett a szülés első és

második szakaszának hossza, az infúziós oxytocin infúziós fájásasszisztálás aránya. Hasonló volt a fájdalomcsillapítás aránya is. Nem volt különbség a két csoport között a műtetes szülésbefejezések száma között, mind a császármetszések (3–4%), mind pedig a fogóműtétek (4–6%) tekintetében. Mindkét csoportban a szülésnél az esetek 23%-ában végeztek gátmetszést. Egy esetben figyeltek meg köldökzsinór-előesést az ágyban fekvő csoportban.

Az újszülöttek adataiban (születési súly, Apgar-érték, szülőszobai intubálás, köldökzsinór artéria pH-érték, halvaszülés, újszülöttkori halálozás) sem találtak különbséget.

Összefoglalva, a szerzők sem pozitív, sem negatív hatást nem tudtak igazolni a vajúdas alatti sétálással kapcsolatban. E mellett több fontos megállapítást tettek, a sétáló csoportból a vajúdok 22%-a végül nem sétált, ami véleményük szerint a szignifikánsan gyorsabban haladó szülés következménye lehetett. A szülés után feltett kérdésre, amennyiben a következő szülésüknél is a sétálás lehetőségét választanák, 99%-ban válaszoltak igennel.

A szerzők végkövetkeztetése az, hogy a vajúdo nőknek meg kell hagyni az ésszerű választás lehetőségét a szülés alatti teshelyzet megválasztásával kapcsolatban és nem kell őket ágyba kényszeríteni, amennyiben nekik nincs kedvük hozzá.

[Ref.: *A hazai gyakorlatban is egyre jobban elterjed a vajúdas és szülés alatti szabad teshelyzet megválasztásának lehetősége, amelyet ún. alternatív szülészetnek neveznek. A független teshelyzetnek egyik fő ellenjavallata a köldökzsinór előesésétől való félelem. Mint ahogy ebben a közleményben is látható volt, a sétáló csoportban nem volt ilyen esemény, míg a fekvő csoportban egy esetben előfordult. A szerzők e közleményben objektív hasznát a vajúdas alatti sétálásnak nem tudtak kimutatni, de a szubjektív előnyét – ami véleményem szerint igen fontos szempont –, ami ismételt szülés esetén is e pozíció alkalmazását jelentette, egyértelműen igazolták.*

A fentiekkel teljesen összhangban van a WHO 1985-ben közzétett állásfoglalása: „A szülés alatt a szülőnőt nem szükséges kómetesző helyzetbe hozni. Lehetővé kell tenni min-

den szülőnő számára, hogy a szülés alatti helyzetet ő maga választhassa meg.”]

Siklós Pál dr.

Véletlenszerű Chlamydia trachomatis fertőzések belvárosi serdülő lányok körében. Burstein, G. R., Gaydos, C. A., Diener-West, M. és mtsai [Department of Molecular Biology and Immunology, Johns Hopkins University, Division of Infectious Diseases, 720 Rutland Ave, Room 1159, Baltimore, MD 21205, USA (e-mail: gburstei@welchlink.welch.jhu.edu)]: JAMA, 1998, 280, 521.

A *Chlamydia trachomatis* infekció fontos és megelőzhető oka a kismendecei gyulladásoknak és a következményes petevezeték eredetű meddőségnek az USA-ban. A fertőzés kockázata a serdülők körében a legnagyobb. A szülészeti nőgyógyászati útmutatás a fokozott kockázatúnak gondolt személyek évenkénti szűrését javasolja. A jelen vizsgálat a *Chlamydia* fertőzések prevalenciáját és incidenciáját próbálta meghatározni serdülő lányok körében, abból a célból, hogy megbecsülje az ellenőrző vizsgálatok megfelelő intervallumát és meghatározza azokat a kockázati tényezőket, melyek alapján a szűrés indokolt. Prospektív hosszmetzeti tanulmányukban a szerzők 3202 szexuálisan aktív, 12–19 év közötti személyt vizsgáltak 1994. január és 1996. szeptember között. A 33 hónapos periódusban 5360 vizitre került sor Baltimore családtervezési, venerológiai és iskolaorvosi hálózatában. A *C. trachomatis* vizsgálatot hüvelyváladékból vagy vizeletből polimeráz láncreakcióval (PCR) végezték.

Chlamydia trachomatis fertőzést 771 esetben (24,1%) találtak az első és 299 esetben (13,9%) az ismételt vizitek során; 933 (29,1%) személynek legalább egy pozitív eredménye volt. A 14 éves lányoknak volt a legnagyobb életkorfüggő prevalencia hányadosa: 229-ből 63 eset (27,5%). A *Chlamydia* incidenciája 28/1000 személyhónapnak adódott (95%-os C. I.: 24,9–31,5). Az első pozitív eredmény átlagosan 7,2 hónap múlva jelentkezett, az ismételt pozitív eredmény 6,3 hónap múlva (medián értékek). Pozitív eredmény esetén a személyeket azonnal kezelték

(2 × 100 mg doxycyclin 7 napig, vagy 1 g azithromycin egyszeri adagjával). A viziteket legalább egy hónapos időközzel ismételték meg, ennyi idő alatt a PCR eredménye is negatívvá vált. Az ismételt pozitívítás így reinfekciónak volt tekinthető. A *Chlamydia* fertőzés egyik független kockázati tényezője az orvosi vizit oka volt: 1. nemi betegségben szenvedő beteggel való kontaktus, tünetektől függetlenül, 2. nemi betegségre utaló tünetek (folyás vagy alhasi fájdalom), 3. szűrővizsgálat, a tünetektől függetlenül, mint pl. rutin orvosi vizsgálat, vagy a nemi betegségektől való félelem és 4. egyéb okok, pl. baleset, sérülés, vírusfertőzésre utaló panaszok, fogamzásgátló újra felírásakor. A fenti kockázati tényező és a továbbiak (nemi betegség a közelműnyben, több vagy új partner, nem konzekvens óvszerhasználat) alapján sem lehetett a fertőzés szempontjából különösen veszélyeztetett alcsoportot találni.

A vizsgálatnak több korlátja volt. A vizsgált populáció etnikailag és szociális helyzetét tekintve homogén volt (98% fekete). A partnerek számát, életkorát és nemét nem vizsgálták. Hasonlóképpen várat magára a fogamzásgátlás módszereinek, egyéb nemi betegségek, HIV-fertőzés egyidejű fennállásának, szexuális kihatásának („child abuse”) vizsgálata. Serdülő fiúk adatai szintén hiányoznak, korlátozottan értékelhető adatok arra engednek következtetni, hogy epidemiológiája eltér a serdülő lányokétól.

A cervixváladék PCR vizsgálatára szolgáló kit kereskedelmi forgalomban kapható, a vizelet PCR vizsgálatának jóváhagyása most van folyamatban a Food and Drug Administrationnál. A vizelet PCR-t férfiak esetében már engedélyezték. A vizsgálat anyagára 15 dollár, vizsgálatonként a biztosítási rendszertől függően természetesen eltérő összeget térít a biztosító, a Maryland Medicaid 28 dollárt. Tekintve a fertőzés késői súlyos következményeit, mindenképpen költséghatékonyan mondható.

Az adatok magas *Chlamydia* incidenciát és prevalenciát mutatnak a serdülő lányok körében. A szerzők ezért 6 hónaponkénti szűrését javasolnak, a tünetektől, korábbi fertőzéstől, óvszerhasználatától vagy a többszörös partnertől függetlenül.

ifj. Kalabay László dr.

Fül-orr-gégebetegségek

Acut vestibularis syndroma. Hotson, J. R., Baloh, R. W. (Santa Clara Valley Medical Center, 751 South Bascom, Aoe., San José, CA 95128, USA): N. Engl. J. Med., 1998, 339, 680.

A szerzők összefoglalják az acut vestibularis syndroma centralis és perifériás formájának lehetséges okait, külön hangsúlyt fektetve az inferior cerebellaris infarktusz tárgyalására. Felhívják a figyelmet az utóbbi súlyos kórfolyamat felismerésének és adekvát kezelésének fontosságára. Rövid áttekintést adnak a vestibularis rendszer és az alsó agytörzs funkcionális anatómiájáról, vérellátásáról. Összefoglalják a perifériás és centralis vestibularis tünetegyüttes elkülönítésének ismert szempontjait. Kitérnek a különböző képalkotó eljárások alkalmazásának lehetőségeire.

A cikk röviden, tárgyyszerűen foglalja össze az acut vestibularis tünetegyütteshez vezető kóros folyamatokat, valamint az ezek differenciáldiagnosztikájában alkalmazható vizsgálatokat. Hasznos segítséget nyújthat a nem fül-orr-gégész kollégáknak az acut vestibularis panaszokkal jelentkező betegek további kivizsgálásához és megfelelő szakintézménybe irányításához.

Bánhidly Ferenc dr.

Onkológia

A colorectalis carcinoma pontosabb stádium meghatározása. Lindblom, A. (Karolinska Hosp., Stockholm): N. Engl. J. Med., 1998, 339, 264.

A daganatos halálozásban szerepet játszhat, hogy a diagnosis megállapításakor nem ismerik fel a disseminációt. Egyes betegeken elégséges a szolid daganat eltávolítása, mások kiegészítő kezelésre is szorulnak.

Colorectalis carcinomában (CRC) a daganat stádiuma szorosan korrelál a prognossal. Nyirokmirigy metastasis a kórjólátot rontja. Nyirokcsomó pozitív CRC-ben a chemoterapia javítja a túlélést. II stádiumú CRC-ben a túlélés akkor sem jó, ha nem találnak mikroszkopikus nyirokcsomó áttéteket, ami fel nem ismert mikrometastasisok gyanúját kelti.

Liefers és mtsainak közleménye a regionalis nyirokcsomók mikrometastasisainak felderítésére alkalmas módszert ismert, melynek segítségével kiválaszthatók a II stádium adjuváns kezelésre szoruló betegek.

A nyirokcsomó és csontvelő mikrometastasisainak felismerésére számos módszer létezik, pl. immunológiai, reverz-transzkriptáz-polymeráz (RTP) láncreakció. Utóbbi segítségével 1 millió egészséges sejt közül 1 daganatos sejt is felismerhető. Az RTP eredményessége a mikrometastasis felismerésében az alkalmazott marker specificitásától függ. Magas specificitásáról ismert a prostata specifikus antigén, mely korán jelzi a mikrometastasisokat, ill. a sebészi beavatkozás elégtelenségét.

A malignus melanoma 5 éves túlélési esélyeit a nyirokcsomó metastasisok drasztikusan csökkentik. RTP segítségével a daganat stádium meghatározás javítható. A vizsgálatban melanocita specifikus tyrosináz alkalmaznak.

A humán papilloma vírus 16 típusának E6/E7 génjét alkalmazzák a nyaki carcinomák és mikrometastasisok felismerésére kidolgozott RTP láncreakcióban. Tény, hogy nem minden daganatos nyirokcsomó ismerhető fel e módszerrel, a nem kissejtes tüdőtumorkok nyirokcsomó metastasisai csak fele részben. RTP láncreakcióval felismerhetők az emlőrák mikrometastasisai is, de a túlélést a pontosabb diagnosis nem befolyásolja.

A CRC recidívájának jelzésére legalkalmasabb a carcino-embriónalis antigén, melyet a legtöbb gastrointestinális carcinoma termel. Az antigént postoperatív relapsus jelzésére használják. A daganatmarker a betegség prognosist nem befolyásolja. Kifejlesztettek polymeráz láncreakción alapuló módszert is, melynek segítségével a carcino-embriónalis antigén a nyirokcsomókban, csontvelőben is kimutatható. A mikrometastasisok felderítésével a CRC stádiuma, prognosisa pontosabban állapítható meg.

Holländer Erzsébet dr.

A lizofoszfátidsav (LPA), mint lehetséges tumormarker petefészekrákban és más nőgyógyászati malignus daganatokban szenvedő betegeknél.

Xu, Y., Shen, Z. és mtsai (Cleveland State University, Ohio), JAMA, 1998, 280, 719.

Napjainkig a CA-125 fehérje maradt a petefészekrákos betegek leginformatívabb biomarkere, bár szenzitivitása mellett specificitása nem kielégítő. Ultrahang-vizsgálattal kiegészített CA-125 detektálás a költség/haszn hányados alapján nem alkalmas a daganat szűrésére. Számos más tumormarker az alacsony szenzitivitás miatt nem terjedt el a klinikai gyakorlatban. A szerzők az először asciteszben izolált lizofoszfátidsav (LPA) – más néven a petefészekrákos sejtvonalakat aktiváló faktor – prospektív randomizált vizsgálatával az LPA jelentőségét vizsgálták egészségeseken és nőgyógyászati malignus megbetegedésekben.

Klinikailag igazolt 84 malignus daganatos betegségben szenvedő (48 petefészekrákos, 15 endometrium adenocarcinomás, 6 méhnyakrákos, 11 emlőrákos és 5 leukaemiás), valamint 17 jóindulatú nőgyógyászati daganattal bíró (9 leiomyoma uteri, 7 adnexumtor és 1 endometriosis) és 31 egészséges kontroll szérummintáit feldolgozva a következő megállapításokra jutottak:

Az életkortól, a szövettani típustól, a tumor méretétől és a tumorsejtek kórszövettani vizsgálatával megállapított malignitási fokától függetlenül a petefészekrák és egyéb (cervix és endometrium) nőgyógyászati epithelialis eredetű malignus daganat szignifikánsan elevált szérumszintet mutatott. Bár a benignus nőgyógyászati kórképekben szenvedők is elevált szérumszinteket mutattak (1,3 $\mu\text{M/l}$ határértékig) az egészséges kontrollcsoporthoz képest, a malignitás megítélését statisztikailag nem zavarták.

Sem emlőrákban, sem leukémiában az LPA szérumszintje nem emelkedett, így növeli a specificitást a nőgyógyászati malignomákra vonatkozóan.

Az LPA biomarker klinikai használhatóságát vizsgálva s az 1,3 $\mu\text{M/l}$ határértéket tekintve a tumor jelzésére, a szenzitivitás 95%-nak és a specificitás 89%-nak bizonyult vizsgálataik során.

A petefészekrák diagnosztikájában a lizofoszfátidsavtól további előnyök várhatóak, mivel a tumor korai detek-

tálására az LPA-szűrés kellően szenzitívnek bizonyulhat (89%) a CA-125 tumormarkerral ellentétben, s ezzel a napjainkban többnyire késői stádiumban felismert és ezért kifejezetten rossz prognózisú megbetegedések gyógyíthatósága javulhat. Várható, hogy a további nagy betegszámmal, multicentrikusan elvégzett prospektív és randomizált tanulmányok megerősítik a korai eredményeket s egyszerű szérumszint LPA detektálási módszer kidolgozását követően hatékony eszköz lehet a nőgyógyászati és ezen belül a korai petefészekrák szűrésére és a kórlefolys követésére.

Véleményük szerint az ígéretes eredmények további tanulmányok megerősítésére szorulnak és várhatóan a klinikai tumor markerek hasznosítható fegyvertárába kerülnek. A petefészekrák rutin szűrésére azonban a módszer önmagában valószínűleg kiegészítésre szorulhat.

Lukácskó Loránd dr.

Dermatológia-Venorológia

Kontrollált vizsgálat a sexualisan átvihető betegségek férfiről nőre való terjedésének nonoxynol 9 filmmel való gátolhatóságával kapcsolatban. Roddy, R. E., Zekeng, L., Kelley, A. és mtsai (Epidemiology Unit and Biostatistic Division Family Health International Durham, Ministry of Public Health, Yaounde, Cameroon): N. Engl. J. Med., 1998, 339, 504.

A nonoxynol egy detergens, ami az ötvenes évek óta spermicidként használatos. Az anyag károsítja a sejtmembránokat és így képes inaktíválni a legtöbb sexualisan átvihető betegség kórokozóját. In vitro tesztek, valamint állatkísérletek alapján kiderült, hogy a nonoxynol inaktíválja a HIV-1 vírusokat is, azonban a klinikai vizsgálatok eredményei nem egyértelműek. A szerzők randomizált, kettős vak, placeboval kontrollált módon vizsgálták a közösülés előtt, vaginálisan alkalmazott nonoxynol 9 film sexualisan átvihető betegségek terjedésére kifejtett gátló hatását kameruni prostituáltak között. 1292 HIV-negatív nőt vontak be a vizsgálatba, amely során a résztvevők közösülés előtt nonoxynol 9 tartalmú, illetve hatóanyagot nem tartalmazó filmet

applikáltak hüvelyükbe. Az összes résztvevőt kioktatták, hogy férfi sexualis partnereik minden közösüléskor óvszerrel is védekezzenek. Az egy évre tervezett követés során havonta vizsgálták a résztvevőket HIV, Chlamydia, Neisseria gonorrhoeae fertőzöttségét, illetve kezelték sexualisan átvihető betegségeiket. A szerzők 1170 prostituált vizsgálati eredményeit értékelték, akik közül 941 személy esetében sikerült az egyéves követést megvalósítani. A condom használata mind a nonoxynol, mind a placebo-csoportban meghaladta a 90% mértéket. A friss HIV, Chlamydia és a gonorrhoea fertőzés gyakorisága nem különbözött a vizsgált csoportokban, ezek alapján a nonoxynol 9 tartalmú film nem jelent lényeges többlet védelmet a sexualisan átvihető betegségekkel szemben.

Sebők Béla dr.

Sportorvostan

Immunválasz egyszeri terhelésre és edzés után gyermekeken és fiatal felnőtteken. Shore, S., Stephard, R. J. (Univ. of Toronto): Ped. Exerc. Sci., 1998, 10, 210.

Jól ismert a felnőttek immunrendszerének reagálása a különböző intenzitású terhelésre és edzésre (Pedersen, B.: Exercise immunology, Landes, R. G., Austin, T. X., 1997.), de gyermekeken és fiatal felnőtteken kevés a megfigyelés. Várható eltérés a felnőttől, hiszen a gyermekek leukocytá és lymphocytá száma magasabb, a CD4/CD8 arány a serdülőkorban emelkedik, a thymus ekkor fejlődik vissza, a korrallal csökken a CD25 és CD122 szám.

Tizenegy, átlag 10,3 éves gyermek kerékpáron maximális terhelésen, majd más napon egy 30 perces, a ventilációs küszöb intenzitású terhelésen vett részt. 12 hetes, heti 3 x 30 perces, a maximális pulzusszám 70–85%-át igénylő edzésperiódus után ismételték a méréseket. Egy korábbi vizsgálatukban ugyanezen módszerekkel és edzésperiódussal fiatal felnőttek adatait nyerték s ezzel is összevetették a gyermekek mutatóit.

(A 30 perces egyszeri terhelés és a heti 3 edzés a jól vezetett testnevelési órák terhelésének felel meg.)

Az aerob kapacitás abszolút értékben nőtt, testtömegre számítva 50 ml/kg/perc körül maradt, a testtömegük 2,1 kg-mal, bőrredővastagságuk 3,2 mm-rel nőtt ezalatt.

A vénás katéterrel nyert vérből végzett immunológiai vizsgálatok monoklonális antigénnel (anti CD 3, 4, 8, 19, 56, 122) a lymphocytá szubpopulációk jellemzésére, a spontán és IL2-indukált cytolízis mérésére és a PHA- és PWM-indukálta mitogén aktivitásra vonatkoztak.

A nyugalmi fehérvértest-szám a tréning előtt 5,9, utána és a felnőtteken egyaránt 5,0 ($\times 10^9/l$) volt, amely a magasabb CD3 és CD8 számból adódott. A CD4/8 arány és a CD25 szám alacsonyabb volt, mint a fiatal felnőtteken, a sejtproliferáció és a cytolízis hasonló a felnőttekéhez.

Az egyszeri terhelés az edzés előtt növelte a CD4, 8 és 56 számot, csökkentette a DC4/8 arányt 1,3-ról 1,1-re a gyermekeken, 2,6-ról 1,8-ra a felnőtteken, CD25 nem változott, a CD122 nagy szóródással nőtt. Ezek a változások 30 perc alatt lezajlottak és visszatértek az „előtte” értékek.

Ismert, hogy a kimerítő terhelések az immunológiai károsodások mellett az energiaraktárak csökkenésével is járnak. A jól végrehajtott testnevelési óráknak megfelelő akut terhelés és a 3 hónapos edzésperiódus semminemű immunfunkció-romlást nem hozott. Az edzésperiódus után mérsékeltbbek az egyszeri terhelésre adott válaszok, talán a catecholamin receptorok Down-regulációjával kapcsolatosan.

Apor Péter dr.

A sporttehetség előrejelzése avagy az edzés hiábavalósága? Rowland, Th. (Baystate Med. Ctr., Springfield): Ped. Exerc. Sci., 1998, 10, 197.

„Ha bajnok akarsz lenni, válaszd meg a szüleidet” mondás érvényessége pl. Bouchard és munkatársai könyve (Genetics of fitness and physical performance. Human Kinetics, 1997.) adatai alapján pontosabb körvonalazást nyer. Nyilvánvaló, hogyha Sergejre változtatnánk a nevünket és nagyon sokat korcsolyáznánk, a tripla Axel kivitelezésével még évek múltán is lennének gondjaink. A mono-

és dizigóta ikrek fejlődésének összehasonlítása sok információt adott, de lehet-e kifejezni a szülő-gyermek lelki kapcsolata és az aerob kapacitás viszonyát? Összevethető-e a 35 éves apa és a 10 éves fia aerob kapacitása, hogy hasonlítható össze a készletet, a szociális milió hatása? Hogyan mérlegelhető a kosárlabdázás és a jégohki-teljesítmény? E buktatók kikerülésére élettani és antropometrikus fenotípusokat körvonalaztak az egyes sportokra való esélyesség jellemzésére.

A testmagasságot 85%-ban meghatározza az öröklés, a somatotípust azonban csak 36–45%-ban. Az izmok gyors-lassú rostarányát, a bal szív-kamra tömeget, az egyensúlyérzéklet, izomerőt, maximális oxigénfelvételt 45%-ban determinálják a gének, utóbbi esetben az anyai öröklés sokkal erősebb, mint az apai, a fittség inkább van kötve az X kromoszómához, tehát a távfutó inkább az anyját válassza meg, mint az apját. A vágatufatás-képesség 60–90%-os öröklődést mutat, apa-gyermek távolugró és sprint teljesítménye 0,86 és 0,59-es korrelációt mutat.

Más kérdés, hogy a fejleszthetőséget örökölhettük-e? Az aerob kapacitás fejleszthetősége a nullától a 100%-ig terjedhet, de ha kisebb sávban is szokott mutatkozni a különbség az egyes személyek között, biztosan létezik (high responder-low responder).

Különbözhet a nyugalomban mért mutatók és a terhelés alatt mért adatok genetikai kapcsolata is, pl. a nyugalmi szívfrekvenciós paraméterek nem, de 110-es pulzust kiváltó terhelés során már jelentősen korreláltak az ikrekben.

A fenti könyvben Matsudo leírja a korábbi NDK sportkiválasztási rendszerét, a koraérettség miatt félrevezető eredménycentrikus kiválasztás buktatóit. Az etikai kérdések is rendezetlenek, hiszen a 3–8 éves tornász, műugró, úszó, jégtáncos aligha a maga akaratát követi a sportág választásakor.

Vajon a „szép új világ”, a humán genom teljes megismerése lehetővé teszi-e, hogy a féléves gyermek kromoszóma-állománya alapján megmondják, hogy milyen sportra a legalkalmasabb? Némi lombikmegtermékenyítéssel új rekorderek készíthetők? Vajon ez lesz-e a sport

jövője? Ha a szellem kikerül a palackból, vissza lehet-e oda szorítani?

Apor Péter dr.

Alkoholológia

Az ivási szokások, mint rizikó-factorok az alkohol indukálta májkárosodásban. Bellentoni, S., Saccocio, G., Costa, G. („Alapítvány a májbetegségek tanulmányozására.” Triest és Modena, Olaszország): Gut, 1997, 41, 845.

A Dionysos Cohort Study: tanulmány az általános népesség körében előforduló chronicus májbetegségek vizsgálatára. Két észak-olasz község 12–65 év közti lakosságát mérték fel alkoholivási szokásaik alapján. (6917 fő – az összlakosság 69%-a.) Miután a vírusos májbetegséggel érintetteket kizárták, felvették az anamnesist, fizikális és laborvizsgálatot végeztek (GOT, GPT, GGT, sejtszám, thrombocyta). Ha 1-nél több eltérést találtak, azt megismételték, majd hasi UH, teljes májfunctio, sz. e. komplexebb invazív diagnosticus vizsgálatok (CT, májbiopsia stb.) következtek. Mindehhez egy színes-rajzos diétás kérdőív az alkoholivási szokásokról nyert adatokat társították (egy egységnek 2 dl sört, vagy 1 dl bort, vagy 7 cl aperitifet, vagy 4 cl töménytet tekintettek). A cirrhosis diagnózisa klinikailag felment, ha a következő három kitételeből kettő érvényesült:

- a) fizikális jelek (póknaevus, sárga sclera, vörös tenyér, nagy máj vagy lép, ascites, epping tremor);
- b) TCT 140 e. alatt;
- c) UH-gal a véna portae átmérője meghaladta a 12 mm-t vagy más parenchymás eltérést észleltek.

A cirrhosis és májrák diagnózisát 35 esetben biopsiával is megerősítették, illetőleg a klinikailag nem cirrhoticus májbetegeknél NCLD: alk. hepatitis 70%-a is biopsiában részesült. (NCLD kritériumai: persistálóan 2-szeresen emelkedett GOT, GPT, GGT legalább 1 hónap időközrel elvégzett 2 laborvizsgálaton és „diffuse májártalom” az ultrahangon.) Multivariáns analysis bizonyította, hogy a májkárosító alkoholbevitel küszöbe napi 30 g volt mindkét nemben(!). Ezt a definíciót használva a populáció 21%-a alkotta

a rizikócsoporthoz. A rizikócsoporthoz 5,5%-a mutatta definiálható májkárosodás jeleit. A „tisztán” alkoholos cirrhosis prevalenciája 4,3 % volt e két község népességében, mely a rizikócsoporthoz 2,2%-a (férfi:nő = 9:1). A rizikócsoporthoz további 3,3%-a tartósan NCLD jeleit mutatta. 50 éves kor felett a kumulatív rizikó mindkét betegségre nézve szignifikánsan magasabb volt, akármilyen formában vettek is magukhoz alkoholt. Megállapították, hogy 30 g felett a rizikó a fogyasztott alkoholmennyiség mértéke szerint növekedett nemtől függetlenül(!) (Nők nagyobb esendőségére csak a 30–80 g-ot fogyasztó csoportok közti nem szignifikálható különbség utalt.) A legsokkolóbb eredmény, hogy nemcsak az elfogyasztott alkohol mennyisége számít a rizikóban, de az ivási szokás is. Étkezés nélkül ivók és/vagy több típusú alkoholt fogyasztók – a megivott alkohol mennyiségétől függetlenül nagyobb prevalenciát mutattak. Étél nélkül inni megkülönböztetett gyomoralkohol metabolizmust, gyomoralkoholdehydrogenáz csökkenést jelent, gyorsabb gyomorürüléssel és a máj glutathion raktárak csökkenésével patkányban.

A szerzők adatai aláhúzzák egy főleg fiatal férfiaknak szóló nemzeti nevelőkampány szükségességét, hogy csökkentsék az alkoholfogyasztást, ne igyanak étkezéstől függetlenül és csak egyféle – lehetőleg alacsony alkoholtartalmú – italt fogyasszanak.

Lukács Miklós dr.

Klinikai farmakológia

Diureticum therapia. Brater, D. C. (Division of Clinical Pharmacology, Department of Medicine, Indiana University of Medicine, Indianapolis): N. Engl. J. Med., 1998, 339, 387.

A nephron különböző szakaszán ható diureticumok hatásmechanizmus-különbsége alapvető terápiás jelentőségű. A kacsdiureticum a Henle-kacs felszálló ágán a Na-K-Cl transportot gátolja, a thiasid típusú vegyületek a distalis kanyarulat csatorna kezdeti szakaszán az elektroneutrális Na-Cl transportot blokkolják, a karboanhidráz gátló acetazolamid a proximális tubulus szintjén fejt ki

hatását, a csúcsi Na-csatorna gátlása pedig az amilorid és a triamteren diuretikus hatásának a lényege. A klinikumban leggyakrabban alkalmazott kacsdiureticum adequat dózisának hatástalansága esetén nem újabb, más kacsdiureticumot, hanem más hatás-spectrumú diureticumot kombináljunk.

Renalis insufficienciában a furosemid plazma felezési ideje a renalis excretio és a glomerularis glukuronsavas konjugáció csökkenése miatt növekedik. Az etakrinsav ototoxicitása kifejezettebb, mint más kacsdiureticumé. A furosemid esetén átlagosan 50%-os az enteralis felszívódási arány, de ez 10 és 100% között ingadozhat, ezért az adequat dózis megválasztása individualis megítélést igényel. A bumetamid és torsemid 80–100%-os arányban szívódik fel, ezért rövidebb idejű az egyéni „titrálás” időtartama, következképpen a per os iv. adagolási módra történő átváltás is kevesebb hospitalizációs idővel jár. A furosemid iv. 40 mg dózisa 200–250 mmol Na-excretióját eredményezi (3–4 liternyi vizeletben). A hosszabb távon kialakuló diureticum „tolerancia” a distalis nephron szakasz hypertrophiáját eredményezheti, a thiasid és kacsdiureticum kombinációja az intranephronalis kompenzáció jeleként fokozza az absolut distalis Na-reabsorptiót, így a diuresis hatékonyságát. 15 ml/min clearance esetén a kacsdiureticum $1/5-1/10$ része secretálódik a tubularis folyadékba, ezért nagyobb dózist kell alkalmazni a hatékonyabb tubularis koncentráció eléréséhez. Maximálisan a filtrált Na 20%-a excretálódik. Jelentős mennyiségű kacsdiureticum (160–200 mg) adása esetén gyakori a transiens tinnitus fellépése. A furosemid maximalis, orális dózisa 160–320 mg, az 50 ml clearance alatti tartományokban pedig 320–400 mg. A thiasid diureticumot a clearance függvényében dozírozzuk, 20 ml/min alatt 100–200 mg, 20–50 ml/min érték között 50–100 mg, 50 ml clearance érték felett pedig 25–50 mg diureticum adandó. Nephrosis syndromában, ha a hypalbuminaemia kifejezett, 30 mg furosemid és 25 g albumin kombinálásával a diureticizálás fokozható (növelhető a fehérjéhez nem kötött, így aktív diureticum hatása a tubularis folyadékban). Az effektív dózis meghatározása mellett

fontos a diuretikum dozírozási frekvenciájának optimális meghatározása. Pangásos szívelégtelenségben kisebb dózist, *gyakrabban* alkalmazva eredményesebb lehet a terapia a NYHA II-III. stádiumban. A vizelet Na és K koncentrációjának mérésével a kacsdiuretikum-thiasid, illetve triamteren kombináció effektívebb natriuresis eredményezhet. Cirrhosis hepatitis esetén a spironolakton 3-4× (200-400 mg) alkalmazásával maximális 25-30 mmol natriuresis érhető el, szemben a normál 200-250 mmol natriuresissel. A dopamin kacsdiuretikum hatását fokozó effektusa a jelenlegi irodalmi adatok alapján elmentmondásos. A mannitol a cerebralis odemában nondiureticus indikáció lehet. A diureticumok mellékhatásai közül kiemelhetők: az elektrolit, illetve másodlagos só-vízháztartás zavarok, intersitialis nephritis, gynecomastia, NSA-drog toxicitás fokozódása, az aminoglikozid toxicitás fokozódása, ototoxicitás, valamint a H₂-receptorblokkoló és az amilorid, triamterin gyógyszerhatást gátló interreakciója. Az effektív diuresis stratégiája az alapbetegséghez (cardialis, renalis és hepaticus eredet) a farmakokinetikához kell, hogy igazodjon és individualis megítélést igényel.

Tóth Lajos Kázmér dr.

Mikrobiológia és fertőző betegségek

A 6 hónapos korban kanyaró ellen vaccinált csecsemők immunválaszának csökkent volt. Gans, H. A., Arvin, A. M., Galinus, J. és mtsa (Department of Pediatrics, Stanford University School of Med., Stanford, USA): JAMA, 1998, 280, 527.

Az USA kisebb populációiban a vaccinálás elmaradása miatt ma is előfordul súlyos, sőt lethalis csecsemőkori kanyaró. Legnagyobb a veszély 6-12 hónapos korban. Kérdés, mely életkorban lesz a vaccináció már hatásos? Ennek tisztázására szerzők az említett időszakból 72 csecsemőben nézték az oltás előtt és utána 12 héttel a neutralizáló ellenanyagok titerét, a specifikus T-sejt-populációt és a cytokinek profilját. Az anyákat aszerint csoportosították, hogy 1957 előtt vagy utána

születtek-e, azaz oltottak, vagy még nem oltottak voltak-e. Az USA-ban a morbilli vaccina adásának életkora 12-15 hónap.

Szerzők eseteikben azt tapasztalták, hogy a nem vaccinált anyák csecsemőinek szérumban több volt és tartósabban megmaradt a passzív átjutott ellenanyag, mint a már oltott anyák utódaiban. Utóbbiak 48%-ában 6 hónapos korban teljesen hiányzott. Vaccinálás hatására is csak 67%-ban alakult ki seroconversio és 37% érte el a védőtítert. A 9 hónaposan vaccináltak védettsége viszont elérte a 12 hónaposokét. A később, megfelelő időben újraoltottakban az immunrendszer érése következtében a védettség tökéletessé vált.

A végső megállapítás az, hogy az immunrendszer postnatalis éretlensége miatt a korai vaccinálás többnyire hatástalan. Meggondolandó tehát a korai immunizálás nem átoltott populációkban is.

[Ref.: Hazánkban a jó oltási fegyelem következtében hasonló fel sem merül.]

Máttyus Adorján dr.

Új tuberkulózis oltószer utáni kutatás. Wilhelm, A. (Stuttgart, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 1998, 123, A7.

A tuberkulózis a világon a leggyakoribb fertőzőbetegség, mivel a WHO adatai szerint évente 3 millióan halnak meg, két milliárd a fertőzöttek száma, akik közül évente 8 milliónál manifesztálódik. A BCG-vaccina éretlen immunrendszerű újszülöttekben hatásos; ép immunrendszerű egyéneknél a tbc-bacillus a T-lymphocytákat aktiválja olyképpen, hogy a kórokozó macrophagokba kerül és csak az immunrendszer elégtelenségében jut ki onnan a szervezetbe. A tbc jelenlegi terjedése részben HIV-infekcióval, részben a különböző törzsek antibiotikumokkal szembeni rezisztenciájának a megváltozásával és néptömegek vándorlásával kapcsolatos. Kaufmann és Hess a berlini Max-Planck Intézet infektív biológiai osztályán egy géntechnikával módosított teszt-vaccinát fejlesztett ki, amivel jobb immunválaszt sikerült kiváltani.

Bakteriális- és vírusinfekciókkal szemben kétféle immunválasz kelet-

kezik: az intracelluláris kórokozó a macrophagok vakuoláiba kerül, ahol széthasadásuk után antigénekké válnak és az MHC (major hisztokompatibilitási komplex)-II-közlekedő molekulák útján a gazdasejt membránjára kerülnek. Itt jön létre a reakció a CD-4-T-lymphocytákkal és a Helper T-sejtekkel, aminek a kórokozó betokosodása a következménye. A vírusok a sejtek citoplazmájában szaporodnak, antigén prezentációjuk a gazdaszervezet sejtmembránján MHC-I-közlekedő molekulákkal történik. Vírus-particulumokat transzportálnak a sejt felszínre, amellett a killer-sejteket (CD-8-T) aktiválják, illyképpen kontaktussal pusztítják el a fertőzött gazdasejteket. Kaufmannak sikerült a listeriosis kutatásában kimutatnia, hogy ezek a baktériumok nemcsak a CD-4-T, hanem a CD-8-T-sejteket is aktiválják, mégpedig úgy, hogy *pórusképző fehérjét, listerolysint termelnek*. BCG-törzs esetében nem ez a mechanizmus, viszont a tbc-bacillus emberben képes ilyen pórusképző fehérje termelésére. Hogy az oltóanyagot a megfelelő génszakaszokban fel lehessen szerelni, a lehetséges virulencia növekedést el kellett vetni, helyette a BCG-oltószert a listerolysin genetikai építési tervével kellett felruházni. Az intézet kutatóinak sikerült in vitro kimutatniuk, hogy a géntechnikával megváltoztatott BCG-oltóanyag valóban listerolysint termel, a fehérje képes a vakuolákon áthatolni és MHC-1-molekulák útján a CD-8-T-sejteket stimulálni. Az így kiváltott immunválasz pedig elpusztítja a fertőzött macrophagokban lévő tbc-bacillusokat.

Mivel az elméletet in vitro igazolták, állatkísérletekben kell a vakcina hatását kipróbálni, terápiás alkalmazása viszont még távolinak tűnik.

Bán András dr.

Akut babeziózis utáni perzisztáló parazitémia. Kreuse, P. J., Spielman, A., Telford, S. R. és mtsai (Dept. of Pediatrics, Div. of Pediatric Infections Diseases, Connecticut Children's Medical Center and University of Connecticut School of Medicine, Hartford, CT 06106, USA): N. Engl. J. Med., 1998, 339, 160.

A babeziózis nevű zoonózist a *Babesia microti* nevű protozoon okozza. Klinikuma a némán zajló fertőzéstől a fulmináns, maláriászerű betegségig ingadozhat. Ugyanaz a kullancs terjeszti, mint a Lyme-kórt. Természetes rezervoárja a fehérlábú egér a parazitát élete végéig hordozza. Az embert csak átmenetileg fertőzi meg.

Az enyhe tüneteket nem kezelik, mert a parazitémia csak átmeneti, a köztudatban így jóindulatú betegségeknek is tartják. A kezelésnek számos mellékhatása is van, mint hallásvesztés, tinnitus, hypotensio, étvágytalanság, hányás, hasmenés.

A fertőzés a vérrrel átvihető, a betegség kiújulása hajlamos, s az aszimptomás fertőzés hónapokig, sőt évekig perzisztálhat még akkor is, ha az egyén specifikus (clindamycin és quinine) kezelést kapott, splenectomia vagy immunszuppresszió után ez különösen fenyeget. Mivel a specifikus kezelés a parazitémia időtartamát, minden fertőzött személy kezelése megfontolandó. Különösen vonatkozik ez azokra a betegeknek, akiket Lyme-betegség címen kezelnek, vagy betegségük Lyme-betegséggel társul (ez egyébként nem prolongálja a *Babesia* parazitémiát).

Sűrgetik mind a kezelés, mind a diagnosztika tökéletesítését. A vizsgálatok közül (Giemsa-festés vérenket, PCR, seroreaktivitás) igen érzékenynek bizonyult a PCR (szemben a mikroszkópos módszerrel), amelylyel a *Babesia* DNS-ét mutatták ki, de az antibabesia seroreaktivitást még tovább lehet követni.

Ahol ez a zoonózis előfordul az orvosnak nyáron, influenzaszerű tünetek esetén babeziózisra is gondolnia kell.

Rodé Magdolna dr.

Sugárbiológia

Thyreoidea antitestek gyakorisága a csernobili eredetű radioaktív kihalás következtében sugárterhelésnek kitett fehér-oroszországi gyermekekben és serdülőkben. Pacini, F. és mtsai [Pisai Egyetem Endokrinológiai Int., Pisa, Olaszország, Vorontsova, T. és mtsai (Sugárzás-orvostani és Endokrinológiai Int., Minszk, Fehér-Oroszország), Astachova, L. Pajzsmirigy-kórtani Központ, Minszk, Fehér-Oroszország]: Lancet, 1998, 352, 763.

Az ionizáló sugárzásnak, beleértve a radioaktív jódizotópok sugárzását is, a pajzsmirigy működésére kifejtett, hosszútávú hatásai ma még nem ismertek eléggé. E közlemény szerzői ezért vizsgálták és hasonlították össze a pajzsmirigy-immunitást és -működést fehér-oroszországi gyermekek két csoportjában, amelyek egyike ki volt téve a csernobili eredetű radioaktív kihalás hatásának, másika nem, vagy alig. Vizsgálataik keretében meghatározták a vérszérum szabad tiroxin (FT-4), trijótironin (FT-3) és thyreotropin (TSH) szintjét, továbbá a thyreoidea antitestek (anti-thyreoglobulin és anti-thyreoperoxidáz) előfordulási gyakoriságát 287 gyermekben és serdülőben, akik Hoinikiben élnek, ahol a földfelszín átlagos cézium-szennyezettsége kb. 200 kBq.m⁻², valamint 208 olyan gyermekben és serdülőben, akik Braslavban élnek, ahol az átlagos cézium-szennyezettség kevesebb, mint 3,7 kBq.m⁻². (A légkörből kihaló radiojód okozta földfelszíni szennyeződés mértéke kezdetben arányos a ¹³⁷Cs okozta szennyeződéssel, de sokkal gyorsabb elbomlása miatt, utólag, évek múltán már csak az utóbbi mérhető és rekonstruálható.) Mindkét csoport tagjai 12 évnél fiatalabbak voltak a baleset idején.

Megállapították, hogy az anti-thyreoglobulin és anti-thyreoperoxidáz gyakorisága szignifikánsan nagyobb a Hoinikiben élők között: 56/287 = 19,5%, mint a Braslavban élők között: 8/208 = 3,8%. Egyik faluban sem észleltek nemtől függő különbséget a 13 évesnél fiatalabb gyermekek esetében, de a 13 évesnél idősebb, Hoinikiben élő lányok között szignifikánsan magasabb volt a thyreoidea antitestek gyakorisága, mint az azonos korú fiúk között. A keringésben lévő antitestek előfordulási gyakoriságának növekedése a szennyezett környezetben élő csoportban nyilvánvaló volt azok között, akik a baleset idején in utero magzati vagy újszülött-korban voltak (15,7%) és még kifejezettebb a 9. életévükben lévő, vagy azt már betöltött gyermekek között (35,1%). A szérum FT-4, FT-3 és TSH-szintjében nem észleltek jelentősebb változásokat.

Megállapítható tehát, hogy 6–8 évvel a csernobili baleset után (a vizsgálatokat 1992–1994-ben hajtották végre) szignifikánsan növekedett a thyreoidea-autoimmunitás gyakori-

sága a radioaktív kihalás hatásának kitett gyermekek soraiban. Ebből a szempontból a lányok pubertáskora kockázati tényezőnek minősül. Az autoimmun jelenségek a keringő thyreoidea antitestek megszorodására korlátozódnak és nem járnak együtt szignifikáns thyreoidea dysfunctióval. A pajzsmirigy klinikai tünetekben is megnyilvánuló autoimmun betegségeinek, különösen hypothyreoidismusnak a jövőbeni kialakulása a gyermekkori sugárterhelés következtében azonban, nem zárható ki.

[Ref.: Érdemes megjegyezni, hogy hazánkban a környezet átlagos szennyeződése radioaktív jóddal és céziummal, következőképpen a csecsemők és gyermekek pajzsmirigyének a sugárterhelése, nagyságrendileg meggyezett a Braslav környékével.]

Sztanyik B. László dr.

Orvostudomány

Orvostudomány és nukleáris háború. Forrow, L., Sidel, W. M. (The Albert Schweitzer Fellowship, Beth Israel Deaconess Medical Center, 33D Brookline Ave, Boston, MA 02215, USA): JAMA, 1998, 280, 456.

A szerzők tömören áttekintik az orvosi reagálás módjait és lehetőségeit Hiroshimától az atomfegyverek teljes megszüntetéséig. Áttekintik, hogy a hidegháború utáni korszakban az orvosok miként vehettek részt a nukleáris háború megelőzésében. Az 50-es években az orvosok aktívan segítettek a polgári védelem szervezésében. 1962 óta közzétették véleményüket, miszerint az egyetlen hatékony orvosi közbelépés a nukleáris háború megelőzése. Hozzájárultak a 60-as évek légköri nukleáris fegyverek károsító hatásainak leállításához és azon tervek feladásához, amelyben a szuperhatalmak stratégiájában nukleáris háború is szerepelt. A jelenlegi veszélyek: a nukleáris fegyverfejlesztés és elterjedés, a nukleáris terrorizmus növekvő kockázata és az a 35 ezer tötlet, amely még mindig a nagyhatalmak nukleáris arzenáljában van. Az orvosok legutóbb csatlakoztak azokhoz a hatalmi és politikai körökhöz és a több mint ezer civil szervezethez, akik a nukleáris fegyverek teljes megszüntetésére hívtak fel. A nukleáris

fegyverek megszüntetését célzó teljes körű egyezmény megkívánja a globális méretű orvosi együttműködést is és ez utóbbi nagyjelentőségű hozzájárulás lenne a XXI. század egészségvédelmében. A létező és megoldandó problémák e tárgykörben igen nagyok. A meglévő atomtöltetek eliminálása, a kettős stratégiai felfogás megszüntetése, miszerint egyes államoknak lehet, más államoknak pedig nem lehet nukleáris fegyverük. Ez utóbbit tükrözte az indiai és pakisztáni fegyverkísérletek kapcsán kialakult politikai és társadalmi vita. Az orvostársadalom hatékonyan tud együttműködni, ezt mutatta Lown amerikai és Chazov szovjet-orosz professzorok kezdeményezése a „Nemzetközi Orvos Mozgalom és Nukleáris Háború Megelőzéséért” címmel – a szervezet Nobel-Békedíjat is kapott. Így léphet fel az orvostársadalom a még mindig fennálló veszéllyel szemben. A közlemény tartalmazza az „Abolition 2000” felhívás szövegét, amely a nukleáris fegyverek megsemmisítésére szólít fel. A szöveg felsorolja a megteendő intézkedéseket, melyek közül a legfontosabbak:

- 2000-re megszüntetni a nukleáris fegyvereket,
- nemzetközi egyezményt kötni arra vonatkozóan, hogy nukleáris fegyvert nem szabad használni, sem azzal fenyegetni,
- átfogó egyezményt kötni a nukleáris fegyverkísérletek eltiltására,
- tiltani új nukleáris fegyverrendszerek fejlesztését,
- eltiltani a fegyvergyártást célzó radioaktív anyagok termelését és forgalmazását,
- nyilvántartani ezeket az anyagokat,
- további nukleáris fegyvermentes övezeteket létrehozni,
- törvénytelennek minősíteni a nukleáris fegyverek használatát vagy az azokkal való fenyegetést,
- nemzetközi energiaügynökséget létrehozni, amelyik elősegíti és támogatja a fenntartható fejlődést és a környezetre nézve biztonságos energiaforrásokat,
- kidolgozni azokat a mechanizmusokat, amelyek révén a civil szervezetek és a nem kormányzati szervezetek részvételével ellenőrizhetőbb a nukleáris fegyverek megszüntetése.

Köteles György dr.

Toxicománia

Függőségben szenvedők szokványos drogtérapiájának kudarca esetén alkalmazott heroinkezelési program randomizált vizsgálata. Perneger, T.V. és mtsai (Institute of Social and Preventive Medicine, University of Geneva Medical School, CH-1211 Geneva 4, Switzerland): *BMJ*, 1998, 317, 13.

A heroinhasználat számos veszélyes, külön következménye az utcai drog illegális „státuszából” származik. A drog-szubsztitúciós terápiai programok, közte az immár szokványosnak mondható és per os kivitelezésű methadonkezelés, ezen külön veszélyeknek a részbeni kivédésére alkalmasak (annak szem előtt tartásával, hogy a programba bekapcsolódtak közül számosan továbbra is képtelenek lemondani az utcai drogról: kit a bódulat mértéke, kit maga a preparálás és injektálás rituáléja tart továbbra is az utcai drog rabságában). Azon programok pedig, amelyek szigorúan körülírt kautélák mellett biztosítják a heroin intravénás befecskendezését, a heroinfüggők újabb köre számára nyújtanak lehetőséget megszabadulni az utcai drog használatának külön veszélyeitől.

Svájcban 1992-ben indultak ilyen programok. Közülük egyetlen a genfi program, amely magán viseli a randomizált vizsgálat ismérveit. Mint experimentális vizsgálat, a kilencvenes évek derekán azon célkitűzéssel vette kezdetét, hogy megválaszolja, vajon e kezelési mód javít-e résztvevőinek illegális droghasználatára gyakorlatán, ill. egészségi állapotán és szociális funkcióján.

A programba olyan válogatott heroinfüggők kerültek, akik korábban legalább két szokványos kezelésen estek át sikertelenül, amellyel szociálisan is marginalizálódtak és/vagy testi-lelki egészségükben is (súlyosan) leromlottak.

A kísérleti csoportban 25 páciens teljesítette a 6 hónapos kezelési programot. Többnyire naponta háromszor jelentek meg a kezelés helyén és naponta 1–3-szori adagolásban, önmaguknak fecskendezték be az átlagosan napi 480 mg heroint, szakember felügyelete mellett. A befecskendezést követően jellemzően 1/2 órán keresztül megfigyelés alatt maradtak. Alkal-

manként per os opiátokkal váltották, ill. egészítették ki az iv. medikációt, bizonyos esetekben pedig chlorazepam-szubsztitúcióra került sor. A páciensekkel való törődés részét képezte a pszichológiai foglalkozás, HIV-prevenációs tanácsadás (megtetézve: kondommal felszerelés), szociális és jogi síkú támogatás stb. A kontrollcsoport tagjai számára meghatározóan a methadonkezelés volt adott.

Legfontosabb eredményként könyvelték el, hogy a kontrollcsoportbeli tízzel szemben mindössze egyetlen experimentális csoportbeli használt utcai drogot is a követés 6 hónapjában. Vizsgálatuk több gyengéjére is önkritikusan rámutatva, leszűrjük, hogy a heroinfüggők azon csoportjánál, melynél a szokványos drogtérápia többszörösen eredménytelennek bizonyult, a heroinkezelés (mint alternatíva) lehetséges és klinikailag hatékony. Prognosztikusan pedig reményt nyújt arra, hogy egy ráépített methadon-kezelés az injektábilis opioidok használatának stopjához vezet.

Péter Árpád dr.

Orvostörténelem

Királyi melankólia. Gerste, R. D. (Büdericher Allee 37, D-40667 Meerbusch, Németország): *Münch. Med. Wschr.*, 1998, 140, 58.

Erzsébet királyné életének semmi köze az érzelmes „Sissi” című filmhez. A bajor Max herceg 16 éves, szép lánya a 7 évvel idősebb I. Ferenc József császárhoz, a rendkívül impozáns nagyhatalom, a császári és királyi Osztrák-Magyar Monarchia uralkodójához ment férjhez. Mesés lakodalom volt, először őszintén egymásba szerettek. Erzsébet azonban az anyósa, Zsófia állandó felügyelete alatt volt, aki permanensen gyámkodott felette és utasította. Ilyen körülmények között nem meglepő, hogy Erzsébet pszichoszomatikus beteg lett. A koplalási kúrái egész Európában ismeretesek lettek. Az aktivitása majdnem pihenés nélküli volt. A tornagyakorlatok és vándorlások mellett a lovaglás volt a legkedvesebb időtöltése. Tüdőbetegsége és erős köhögési rohamai tisztázatlan, hogy gümőkór vagy inkább idegi jellegűek voltak. Skoda, a híres belgyógyász, melegebb

éghajlatot javasolt. Madeirára ment pihenni, ott és hasonlóképpen Görögországban gyorsan javultak a panaszai. A későbbi években depresszióban szenvedett. Állandóan a hízás ellen hadakozott, noha 172 cm

magas és csak 45 kiló volt. Egy orvos a csuklóján éhezési vizenyőt állapított meg. Genfben érte utol az erőszakos halál. Egy olasz anarchista szíven szúrta. A bal kamrát ért sérülésen keresztül a szívburok meg-

telt vérrel és a szívműködés 1898. szeptember 10-én (éppen száz éve) megszűnt. Véget ért egy hosszú szenvedés.

Jakobovits Antal dr.

HÍREK

A Szolnoki MÁV Kórház és Rendelőintézet tudományos programja az 1998/99. tanévben

1999. január 6-án szerdán 18.00 órakor

Dr. Fontos Gyula (Urológiai osztály)
Prof. dr. Tóth Csaba (DOTE Urológiai Klinika): Ritka elhelyezkedésű vesedaganat. Esetismertetés

Dr. Vizkeleti József (Urológiai osztály): A vizeletretentíót fenntartó prostata hyperplasia endoscopos műtéti kezelése

Dr. Juhász Zoltán (Urológiai osztály): Alsó húgyúti infectiok osztályunk anyagában

Meghívó

A Dr. Szentkereszty András Egészségügyi Alapítvány 1999. május 7-8-án megrendezi Békéscsabán a VII. Orvosok a közlekedésbiztonságért tudományos konferenciát.

A konferencia fő témái:

- Igazságügyi orvos- és közlekedési műszaki szakértők együttműködése a közlekedési balesetek vizsgálatában.
- Szakértői etika.

- Biztosítás és közlekedési sérülések. Szabadon választott témájú előadások.

A konferencián való részvételt a Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem kreditpontokkal honorálja.

Információ: Dr. Vitaszek László, Tel./fax: (66) 456-208

5600 Békéscsaba, Kőműves K. sor 37.

Pályázati felhívás

A „Gyermek – Áldás” Alapítvány kuratóriuma pályázatot hirdet 1999–2000. évre.

A humán reprodukció és fertilitás kutatásával foglalkozó szakemberek

100–300 ezer Ft-os támogatásra számíthatnak.

Pályázati lehetőségek:

1. *Ősztöndíj* (adómentes) külföldi vagy belföldi tanulmányutakra.

2. *Utiköltség, részvételi díj, szállásköltség, napidíj térítés nemzetközi kongresszusokra*, ha azok fő profilja a reprodukció, meddség, in vitro fertilizáció.

Feltétele: Elfogadott és visszaigazolt tanulmányút vagy előadás.

Utólagos költségigazolási bizonylat ellenében is elnyerhető a támogatás amennyiben a pályázó a külföldi kongresszusi előadás szövegét és a kongresszusról készített beszámolóját az alapítvány kuratórium elnökének (Dr. Csaba Imre, 7636 Pécs, Kiseréti u. 5.) eljuttatja.

3. Ugyancsak a fenti összegű támogatásban részesíti a kuratórium azokat a kutatókat, akik a fenti témakörök kutatásával elért eredményeiket *külföldi*, magas impakt faktorú folyóiratokban közzölték.

A kuratórium a beérkezett pályázatokat évi rendes ülésein bírálja el előzetesen felkért szakértők javaslatait figyelembevételével. Az 1. pontban kiírt pályázathoz a kuratórium elnökétől beszerzett pályázati űrlapot kell kitölteni, melyet 3 példányban kell a pályázathoz csatolni. A rendezvények, ill. ösztöndíjak után részletes beszámolót kell küldeni, melyet a kuratórium szakfolyóiratokban is megjelenethet.

UTILIS 1.0 házi-, gyerek-, üzemorvosi rendszer egyben. Az összes TB és finanszírozott OEP jelentést elkészíti (50 000,- Ft). Bevezető ár 25 000,- Ft (dec. 31-ig). Kérje ingyenes, postai demoverzióinkat.

(1) 256-70-76, (20) 9-686-373,

(1) 418-0270, (20) 9-524-536

Dr. Móricz Pálné felajánlja az Orvosi Hetilap kb. 40 évet felölelő évfolyamait (utolsó év: 1998).

Tel.: 218-18-66/1756 (munkaidőben).

Újonnan épült orvosi centrumban igényes rendelők kiadók. Recepció, váró biztosított. Kulturált környezet, jó megközelíthetőség.

Bp. III. ker. Bécsi út 61., a Kolosy tér közelében. Érdeklődni: 436-7330.

Egészségügyi szakközgazdász és menedzser posztgraduális képzést indít ismét 1999 februárjában a JATE Állam- és Jogtudományi Kara.

A képzés célja, hogy az egészségügyben dolgozó, felsőfokú végzettséggel rendelkező szakemberek megszerezzék az egészségügyben szükséges irányítási, gazdasági, menedzsmenti ismereteket.

A tanulmányi idő 5 félév. Az előadásokat és gyakorlatokat párhuzamosan Budapesten és Szegeden tartjuk, kéthetenként pénteken 10–19 és szombaton 8–15 óra között.

Az előírt vizsgák teljesítése és a szakdolgozat megvédése esetén a hallgatók a JATE egyetemi oklevelét kapják meg, amely igazolja a felsőfokú szakosodást.

Egyedi elbírálás alapján felvételt nyerhetnek olyan jelentkezők is, akiknek egyetemi vagy főiskolai tanulmányai még folyamatban vannak (pl. orvostanhallgatók).

Jelentkezési határidő: 1999. január 25. Az oktatási költséghozzájárulás szemeszterenként 65 000 Ft. Jelentkezés és további információk:

Budapest: 349-7543, 349-6936, Szeged: 62/311-388, József Attila Tudományegyetem Állam- és Jogtudományi Kar Dékáni Hivatala, Szeged, Tisza Lajos krt. 54. 6720.

A WHO által ajánlott mennyiségben
tartalmaz vas(II)-szulfátot és folsavat

V A S  FOLSAV

egy tablettában

100x-os
KISZERELÉSBEN IS!

Tardyferon[®] Fol

80 mg vas(II)-szulfát
80 mg mukoprotein
30 mg aszkorbinsav

0,35 mg folsav

jellemzői:

nagyobb hatékonyság:

- a folsav azonnal felszabadul, a vasionok felszabadulása elnyújtott
- a felszívódás jelentősen javul

**kiváló tolerabilitás,
magnövekedett compliance:**

- napi 1 tabl. bevétele elegendő enyhe anaemia esetén
- a mukoprotein csökkenti a mellékhatások előfordulásának gyakoriságát

Alkalmazási előírás

Nyújtott hatású vaskészítmény, mely kis mennyiségben folsavat is tartalmaz.

A mukoprotein hozzáadása kísérleti a vas felszabadulását, így módon megakadályozza túlságosan nagy vas koncentráció kialakulását, ez csökkenti a mellékhatások gyakoriságát. Alacsony haemoglobin szint (kb. 100 g/l) normalizálásához (< 150 g/l) napi két draszt adásával 2 hónapos kezelésre van szükség, de a vasraktárak feltöltődése legalább 3 hónapos kezelés után várható.

Hatóanyagok: 80 mg ferrum (256,3 mg ferroszum sulfuricum sesquihydricum alakjában), 0,35 mg acidum folicum (0,39 mg natrium folicum alakjában) retard drasztként. Segédanyagként: 80 mg mukoproteint és 30 mg ascorbinsavat tartalmaz.

Színezőanyag: Erythrosin.

Javallatok: Latens vashiány, ill. vashiányos anaemia folsavhiánnyal (pl. terhességben).

Ellenjavallatok: Fokozott vástárolással járó körfolyamatok: haemochromatosis, haemosiderosis, vasfelhasználási zavarok, sideroblastos anaemiák, thalassaemia, nem vashiányos anaemia; B12 hiányos megaloblastos anaemia. Gyermekek.

Adagolás: Felőtteknek:

Enyhe vashiányos anaemiák és latens vashiány: napi 1 retard draszt szétrágás nélkül, reggeli előtt. Súlyos vashiányos anaemiák: naponta 2-szer 1 retard draszt szétrágás nélkül, reggel és este 1/2-1 órával étkezés előtt. 3 hét múlva az adag napi 1 drasztára csökkenthető.

A vasraktárak feltöltéséhez a vasterápiát a haemoglobin értékek normalizálódása után még 1-3 hónapon át folytatni kell (napi 1 draszt reggeli előtt), egészen addig, amíg a serum ferritin tartalma el nem éri a megfelelő szintet.

Mellékhatások: Ritkán enyhe gastrointestinalis panaszok (gyomorfájdalom, hányinger, hányás, meteorizmus, székrekedés, vagy hasmenés). Egyes esetekben allergiás reakciók.

Gyógyszerkölcsönhatások: Együtadása tilos:

- dimercapollal (toxikus komplexet képez).

Együtadása kerülendő:

- tetraciklinekkel, penicillinnel, ciprofloxacinnal, acetohidroxamsavval (kelát képződés miatt a vas felszívódás csökken).



- cholestyraminnal (csökken a vas felszívódás),
- alumínium-, magnézium-, kalcium só tartalmú antacidumokkal, foszfátokkal és karbonátokkal (vas felszívódás csökken),
- cimetidinnel (csökken a vas felszívódás),
Ezek a gyógyszerek és a vas bevétel között legalább 3-4 óra teljen el.

Figyelmeztetés: Mint más vas-készítmény, a Tardyferon Fol a székletet sötétre festi, és így meloenát utánazhat.

Diagnosztikus vizsgálatokat befolyásolja. A benzidin teszt, vagy más occult bélvérzés kimutatására szolgáló vizsgálatok álpozitív eredményt adhatnak. A Tardyferon Fol adását legalább 3 nappal ezen vizsgálatok végzése előtt fel kell figyelni.

Túladagolás: (mérgezés)

Az előírás szerinti adagolású Tardyferon Fol kezelést nem okozhat túlzott vasfelvételt.

Véletlen túladagolás, főleg téves lenyelés gyermekekben mérgezést okozhat.

A vas toxicitás küszöbértéke gyermekeken sokkal alacsonyabb, már 2 g per os adása súlyos, néha halálos mérgezést okozhat.

A vasmérgezés tünetei:

Első tünetek: kávéalszerű hányással kísért haemorrhagiás gastritis, erős gyomorfájdalom, esetleg hasmenés, később székrekedés.

Későbbi tünetek: kollapsus, acidosisal kísért convulsiók és néha toxicus hepatitis.

Kezelése: a túladagolt vas lenyelése után röviddel meg kell hánytatni a beteget.

Ezenkívül nyers tojás és tej adásával - amely vas komplexeket képez -, csökkenthető a vas felszívódása. A túladagolt vas lenyelése után egy órán belül kell gyomormosást végezni 1 %-os bicarbonát oldattal. Deferoxamin (Desteral inj. Ciba) /kelátképző szer/ használható antidotumként súlyos mérgezésben.

Folsav túladagolása nem fordulhat elő, mivel a Tardyferon Fol csak igen kis mennyiségűt tartalmaz.

Előírás: 25 °C alatt fénytől védve.

Megjegyzés + Orvosi rendelvényre.

Csomagolás: 30 db kerek élénk rózsaszínű retard draszt, törési felülete szürkés-fekete. (Robapharm)

Alk. ei. OGYI eng. száma: 6145/40/94.

GYÁRTJA:



Pierre Fabre Médicament,
Franciaország

Design: Kölmész I

FORGALMAZZA:



RICHTER GEDEON RT.

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

A pápai Gróf Esterházy Kórház-Szakambulancia orvos-igazgatója pályázatot hirdet az Intézet

– Csecsemő- és Gyermekosztályán osztályvezető főorvosi állás betöltésére.

Pályázati feltételek:

– csecsemő és gyermekgyógyászati szakképzettség, neonatológiai jártasság, 10 év szakorvosi szakmai gyakorlat,

– a pályázat elbírálásánál előnyt jelent a gyermekinfektológiai gyakorlat vagy szakképzettség.

A pályázathoz csatolandó:

– részletes szakmai önéletrajz,

– a képesítést igazoló okiratok másolata,

– vezetői koncepció,

– Országos Orvosnyilvántartási-, ill. Magyar Orvosi Kamarai tagság igazolása,

– érvényes erkölcsi bizonyítvány,

– nyilatkozat hozzájárulásáról, hogy pályázati anyagát a vonatkozó jogszabályban rögzített bizottság és szakmai kollégium megismerje.

Bérezés: megegyezés szerint.

– Központi RTG Osztályán: osztályvezető főorvosi állás betöltésére.

Pályázati feltételek:

– radiológiai szakképzettség,

– jártasság ultrahang diagnosztikában,

– 10 év szakorvosi szakmai gyakorlat.

A pályázathoz csatolandó:

– részletes szakmai önéletrajz,

– a képesítést igazoló okiratok másolata,

– vezetői koncepció,

– Országos Orvosnyilvántartási-, ill. Magyar Orvosi Kamarai tagság igazolása,

– érvényes erkölcsi bizonyítvány,

– nyilatkozat hozzájárulásáról, hogy pályázati anyagát a vonatkozó jogszabályban rögzített bizottság és szakmai kollégium megismerje.

Bérezés: megegyezés szerint.

Szundy Béla dr.
orvos igazgató

A Jász-Nagykun-Szolnok Megyei Hétfényi Géza Kórház-Rendelőintézet Főigazgató Főorvosa szakorvosok, illetve szakvizsga előtt álló orvosok részére az alábbi állásokat hirdeti meg:

– Belgyógyászatok 3 fő,

– Pulmonológiák 2 fő,

– Közp. Anaest. és Int. th. Betegellátó osztály 2 fő,

– Neurológia 1 fő,

– Nefrológia 2 fő,

– Traumatológia 2 fő,

– Vérellátó Állomás OVSZ 1 fő,

– Laboratórium 1 fő,

– Rehabilitációs osztály 1 fő,

– Intézeti Gyógyszertár: gyógyszerész 2 fő

Pályakezdők jelentkezését is várjuk.

Szolgálati lakást, illetve orvosszállói férőhelyet biztosítunk.

Bér: Megegyezés alapján kiemelt bérezés.

Baksai István dr.
főigazgató főorvos

Vezető gyógyszerképviselőt keres Budapest területére termékmanagert, pszichiátriai szakvizsgával, továbbá Zalaegerszeg, Nagykanizsa környékére orvoslátogatót, belgyógyász szakvizsga előnyt jelent. 1525 Budapest, Pf: 601 Haris Humán Stúdió, Tel./fax: 214-91-65

A Fővárosi Önkormányzat Visegrádi Rehabilitációs Szakkórháza főigazgatója (2026 Visegrád, Gizella-telep) pályázatot hirdet: Belgyógyászati Rehabilitációs Osztályaira 2 fő belgyógyász szakorvosi állás betöltésére. Pályázati feltétel: – általános orvosi diploma

– belgyógyász szakvizsga (vagy szakvizsgához közel álló orvos)

Bérezés: megegyezés szerint

Munkába járáshoz Budapestről szükség esetén intézeti mikrobuszjárat biztosított.

Pályázati határidő a megjelenéstől számított 30 nap.

A pályázatokat dr. Radnai Zoltán főigazgatóhoz kell benyújtani.

Érdeklődni telefonon a

(26) 397-012-es számon lehet.

A Fővárosi Önkormányzat Szt. János Kórház Főigazgató Főorvosa (1125 Budapest, Diósárok út 1.) pályázatot hirdet az Idegsebészeti Osztályon fiatal szakorvos, illetve szakvizsga előtt álló orvos részére.

Bérezés: megegyezés szerint.

Betölthetőség: azonnal.

Keresünk háziorvosi, vagy általános orvosi szakvizsgával, illetőleg e körben 10 éves gyakorlattal rendelkező egyéb szakképesítésű orvosokat, Budapest III. kerületének sürgősségi-ügyeleti betegellátására licenc-vizsgával és 2 éves gyakorlattal rendelkező, oxiológiai képzettségű házi-orvosi rezidensek, továbbá nyugdíjasok részére is lehetőség nyílik érdeklődni a 250-3829-es telefonszámon lehet.

Belgyógyász, ált. orvostan, háziorvos szakorvosokat keres főállásba az ország egész területéről, most induló székesfehérvári magánügyeleti szolgálat. Jogosítvány szükséges, saját gépkocsi előny. Exkluzív munkakör – különleges munkabeosztás – teljesítményarányos bérezés. Szakmai önéletrajzzal mellékelt fényképes jelentkezéseket várunk az „Inspekció” 6701 Szeged, Pf. 2422 címre.

A rendezvények és a kongresszusi híryanagok leadásának határideje a lap megjelenése előtt 40 nap, a 6 hetes nyomdai átfutás miatt.

Kérjük megrendelőink szíves megértését.

Springer Orvosi Kiadó Kft.

Hungarian Medical Journal

December 27, 1998. Volume 139. No. 52.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSKY LAJOS' FOUNDATION

High resolution computed tomography of diffuse infiltrative pulmonary disease

Vajda, E., Mester, Á., Major, T., Kiss, K., Appel, J., Magyar, P., Makó, E. 3107

QUESTIONS PREVENTION

Thrombophilia, anticoagulant therapy and pregnancy

Boda, Z., László, P., Pfliegler, Gy., Tornai, I., Rejtő, L., Schlammadinger, Á. 3113

REVIEW ARTICLES

Multiple endocrine adenomatosis IIB

Dohán, O., Höppner, W., Salamon, F., Góth, M., Kovács, L., Szilágyi, G., Szabolcs, I. 3117

NEWER DIAGNOSTIC METHODS

A molecular screening test for fragile X syndrome

Kovács, E., Morava, É., Nádas, E., Czákó, M., Melegh, B., Kosztolányi, Gy. 3121

CLINICAL RESEARCH

Effect of chronic anaemia on the endothelium dependent dilatation of brachial artery

Nagy, L., Tarján, J., Németh, L., Tóth, K., Róth, E. 3125

HORUS

Memorial of Géza Halász from Dabas, member of the Hungarian Academy of Sciences, the first Hungarian representative of life assurance medicine

Horváth, I., Molnár, K., Vértes, L. 3129

Requiem for a usuae meeting. The row of Meetings of Hungarian Medical Doctors and Nature Researchers was interrupted in 1848

Kiss, L. 3134

FROM THE LITERATURE

LETTERS TO THE EDITOR

CONGRESS REPORTS

NEWS

Előfizetésben terjeszti a Magyar Posta Rt.
Előfizethető a hírlapkiadóknál és a Hírlapelőfizetési Irodában (1089 Budapest, Orczy tér 1., levélcím: HELP, Budapest 1900 tel.: 303-34-41), ezen kívül Budapesten a Magyar Posta Rt. Hírlapelőfizetési és Elektronikus Posta Igazgatósága kerületi ügyfélszolgálati irodáin, vidéken a postahivatalokban vagy postautóvalványon, valamint átutalással a HELP 215-96162 pénzforgalmi jelzőszámra. Előfizetési díj egy évre 8580,- Ft, félévire 4860,- Ft, negyedévre 2850,- Ft, egyes szám ára 220,- Ft
Subscription fee: DEM 90 per vol plus DEM 150 postage and handling

Orvosi Hetilap

139. évfolyam 52. szám – 1998. december 27.

A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította – Established by

MARKUSOVSKY LAJOS
1857

Főszerkesztő – Editor in Chief

FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes – Deputy Editor

KELLER LÁSZLÓ DR.

Szerkesztőbizottság – Editorial Board

Boda Domokos dr., Eckhardt Sándor dr., Hankiss János dr., Ihász Mihály dr., Jakab Ferenc dr., Jobst Kázmér dr., Károlyi György dr., Lampé László dr., Nász István dr., Ozsváth Károly dr., Paál Tamás dr., Petrányi Gyula dr., Rák Kálmán dr., Ribári Ottó dr., Romics László dr. és Tulassay Zsolt dr.

Szerkesztőségi főmunkatársak – Senior editors

Papp Miklós dr. és Regöly-Mérei János dr.

Szerkesztők – Editors

Betkó János dr., Blázovics Anna dr., Btage Zsuzsanna dr., Dinya Elek dr., Gerencsér Ferenc dr., Hardy Gézáne dr., Incze Ferenc dr., Lengyel Gabriella dr., Pár Alajos dr. és Walsa Róbert dr.

Tanácsadó testület – Advisory Board

Brooser Gábor dr., Forgács Iván dr., Lépes Péter dr. és Sótonyi Péter dr.

Elnök – President

G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

G. Ács dr. (New York), R. Berensmann dr. (Stuttgart), M. Classen dr. (München), H. Falk dr. (Freiburg), P. Ferenci dr. (Wien), M. Hahn dr. (Erlangen), L. Iffy dr. (New Jersey), N. J. Lygidakis dr. (Amsterdam), N. McIntyre dr. (London), K. Meyer zum Büschenfelde dr. (Mainz), G. Nagy dr. (Sidney), L. Okolicsanyi dr. (Padova), M. Palkovits dr. (New York-Budapest), J. Reichen dr. (Bern), H. Thaler dr. (Wien), T. Tsuji dr. (Okayama), G. Weber dr. (Indianapolis)

Kiadja a Springer Orvosi Kiadó Kft., Budapest VIII., Múzeum u. 9. 1088.
Levélcím: Budapest., Pf.: 94. 1327.

A kiadásért felel: a Springer Orvosi Kiadó ügyvezető igazgatója
Szerkesztőség: Budapest VIII., Múzeum u. 9. 1088.
Levélcím: Budapest Pf.: 94. 1327 Telefon: (361) 266-25-14. Telefax: (361) 266-23-35
Internet elérhetőség: <http://www.pro-patiente.hu>
Készült: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 98.5241
Felelős nyomdavezető: Nagy Iván ügyvezető igazgató
INDEX: 25674 – ISSN 0030-6002

TRI-REGOL®

JÓ VÁLASZTÁS, MERT

- *alacsony hormontartalmú*
- *fázikus készítmény,*
- *megbízható kontraceptív hatás, valamint*
- *kiváló cikluskontroll jellemzi, és*
- *széles korhatár között alkalmazható.*

JÓ VÁLASZTÁS, MIVEL

- *megújult – draszté formában,*
- *új, megváltozott csomagolásban kerül forgalomba: könnyen kezelhető szedési sorrend látható a bliszteren és gyógyszer-tartótok is található a dobozban.*

JÓ VÁLASZTÁS, HISZEN

- *a gyártás kezdete óta közel 1 milliárd darab tableta került forgalomba,*
- *Magyarországon a fogamzásgátlót szedő nők 40%-a használja és*
- *a Richter Gedeon Rt. a világ 27 országába exportálja.*



„A virágnak megtiltani nem lehet...”!



RICHTER GEDEON RT.

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.

Postacím: 1475 Bp. 10., Pf. 27.

Tel.: 431-4000

Bővebb felvilágosításért forduljon osztályunkhoz:

RICHTER GEDEON Rt. Nőgyógyászati Marketing Osztály

1103 Budapest, Gyömrői út 44.

Telefon: 431-4388; Fax: 431-4449

Diffúz infiltratív tüdőbetegségek nagy felbontóképességű komputertomográfiás vizsgálata

Vajda Erika dr.¹, Mester Ádám dr.², Major Tamás dr.¹, Kiss Katalin dr.², Appel Judit dr.¹, Magyar Pál dr.¹ és Makó Ernő dr.²

Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Budapest, Tüdőgyógyászati Klinika (igazgató: Magyar Pál dr.)¹
Radiológiai Klinika (igazgató: Makó Ernő dr.)²

A szerzők 17 hónap alatt 101 olyan betegüket vizsgálták nagy felbontóképességű komputertomográfiával, (HRCT) akiknél a mellkasröntgenképen látható apró göccs elváltozás alapján felvetődött a diffúz infiltratív tüdőbetegség gyanúja. Az interstitium megbetegedését elsősorban idiopathiás tüdőfibrosis (19%), autoimmun betegségek (18%), Boeck-sarcoidosis (18%), valamint specifikus (16%) és aspecifikus gyulladás (12%) okozta. A HRCT vizsgálat során leggyakrabban reticularis (61%), nodularis (55%), „tejüveg”-szerű (48%), emphysemás (33%) és gyűrűs elváltozások (17%) voltak megfigyelhetők. 51 betegükönél transzbronchialis excíziót is végeztek, amelyek szövettani vizsgálatának eredményét összehasonlították a HRCT során látott eltérésekkel. A nagy felbontóképességű komputertomográfia és a hisztológiai elemzés a fibrosisra és a gyulladásra vonatkozóan 70%-ban azonos eredményt mutatott. Megfigyeléseik szerint ez a technika alkalmas az igen finom fibroticus, emphysemás és gyulladásos jelek kimutatására, egyes betegségek aktivitásának megállapítására és a transzbronchialis excízió optimális helyének kiválasztására. A HRCT a diffúz infiltratív tüdőbetegségek diagnosztikájában és a kezelés eredményességének nyomon követésében egyaránt hasznos vizsgálati módszer.

Kulcsszavak: high resolution computed tomography, tüdő, HRCT vizsgálata, diffúz infiltratív tüdőbetegségek

High resolution computed tomography of diffuse infiltrative pulmonary disease. During a period of 17 months, a total of 101 patients were examined by high resolution computed tomography (HRCT) whose minor focal changes revealed by chest X-ray raised the suspicion of diffuse infiltrative pulmonary disease. The disease of the interstitium was primarily caused by idiopathic pulmonary fibrosis (19%), autoimmune disease (18%), Boeck sarcoidosis (18%) as well as by specific (16%) and aspecific inflammation (12%). HRCT disclosed reticular (61%), nodular (55%), ground-glass opacity-like (48%), emphysematous (33%) and ring-like changes (17%). Also transbronchial excision was performed in 51 patients the results of which were compared to the changes observed during HRCT. Concerning fibrosis and inflammation, HRCT and histological analysis showed identical results in 70%. According to the authors observations, this technique is suitable for detection of fairly fine fibrotic, emphysematous and inflammatory signs and for defining the activity of the individual disease as also for the selectio of the optimal site of transbronchial excision. HRCT is a useful investigative method both for diagnosing diffuse infiltrative pulmonary disease as well as in following up the effectiveness of treatment.

Key words: high resolution computed tomography, pulmonary HRCT

Az utóbbi évek tüdőgyógyászati gyakorlatában gyorsan terjed a HRCT (a nagy felbontóképességű komputertomográfia) high resolution computed tomography alkalmazása. Ennek az a magyarázata, hogy bizonyos kórformák vizsgálatára a korábbi CT technikáknál alkalmasabb (10–12).

A CT kétdimenziós ábrázolási mód. A röntgen sugárnyaláb szélességének a változtatásával be lehet állítani a CT szelet vastagságát, ez hagyományosan 8–10 mm, HRCT technika esetén 1–2 mm. A módszerrel a tüdőparenchyma finom szerkezete is vizsgálható, a HRCT-nek ezért elsősorban a diffúz infiltratív tüdőbetegségek kimutatásában van nagy szerepe. Segítségével 0,2–0,3 mm nagyságú eltérések is kimutathatóak. Az interlobularis septumok vastagsága normál esetben 0,1 mm, ezzel a technikával általában alig észrevehető. A nagy számban, tisztán definiálható interlobularis septumok jelenléte már általában kóros megvastagodásukra utal. Gyakran olyan esetben is megfigyelhetők a tüdőparenchyma finom elváltozásai, amikor a hagyományos röntgenkép még normális (17). Az 1. táblázatban azokat a kórképe-

1. táblázat: Normális mellkas-röntgenkép ellenére kóros HRCT mintázattal járó kórformák (E. J. Potchen és mtsai: Pulmonary radiology, Philadelphia, 1993)

Asbestosis
Sarcoidosis
Lymphangio-leiomyomatosis
Lymphangitis carcinomatosa
Idiopathiás tüdőfibrosis (elsősorban a desquamativ interstitialis pneumonitis)
Hypersensitiv pneumonitis

ket soroltuk fel, amelyek irodalmi adatok szerint negatív mellkasröntgen-kép mellett a leggyakrabban okoznak kóros HRCT elváltozásokat.

HRCT-vel kiválaszthatjuk a kóros eltéréseket leginkább tartalmazó tüdőrészeket és így meghatározhatjuk a tüdőbiopszia optimális helyét. Ritkán (pl.: lymphangioleiomyomatosisnál) többek szerint a látott kép annyira jellegzetes, hogy akár a biopszia elvégzését is szükségtelenné teheti (9, 17).

2. táblázat: HRCT vizsgálattal kimutatható jellegzetes „mintázatok”

| |
|--|
| Interlobularis septum megvastagodása |
| Interlobularis interstitialis fibrosis |
| „Léprajzolatú” tüdő képe |
| „Tejüveg”-szerű homály |
| Interstitialis nodularis elváltozás |
| Cystosus elváltozások |
| Centrilobularis emphysema |
| Panlobularis emphysema |

A HRCT vizsgálat alkalmával megfigyelhető „mintázatok” a 2. táblázatban soroltuk fel. Láthatjuk, hogy a HRCT elsősorban a finom fibroticus és emphysemás eltérések kimutatására alkalmas (ebben jelent előnyt a hagyományos CT technikához képest), ill. elsősorban a normális és a kóros interstitium vizsgálatában van kiemelkedő szerepe (1, 12, 16, 17, 23).

Beteganyag és vizsgálati módszer

Másfél év alatt (1995 novemberétől 1997 márciusáig) 101 olyan beteg HRCT vizsgálatát végeztük el, akiknél a klinikai kép, a röntgenmorfológiai jellemzők (apró gócos szórások és/vagy finom köteges elváltozások), vagy a csökkent diffúziós kapacitás érték alapján felvetődött a diffúz infiltratív tüdőbetegség gyanúja. A betegek részletes vizsgálata során mellkas-röntgenvizsgálat, vérgáz analízis, légzésfunkciós vizsgálat (beleértve a diffúziós kapacitás vizsgálatot is), transbronchialis excísió és bronchoalveolaris öblítés történt. (Minden betegnél végeztünk mellkas-röntgenvizsgálatot és HRCT-t, 60 betegnél diffúziós kapacitás vizsgálatot, 62 esetben légzésfunkciót és vérgázvizsgálatot és 51 esetben transbronchialis excísiót.) Azoknál nem végeztünk transbronchialis excísiót, akik a beavatkozásba nem egyeztek bele, vagy akiknél a dyspnoe mértéke stb. miatt a vizsgálat ellenjavallt volt. A HRCT-n látott eltéréseket külön is összehasonlítottuk a transbronchialis tüdőbiopsziás minták histológiai eredményeivel a gyulladásos aktivitás és a fibrosis megítélése szempontjából.

A 17 hónapos periódus alatt HRCT-vel vizsgált 101 beteg átlagos életkora 50,3 év volt (szórás: 21–80 év), 54%-uk volt férfi (55 beteg) és 46%-uk nő (46 beteg).

A Semmelweis OTE Radiológiai Klinikán Siemens DRG és Siemens PLUS4-es típusú készülékeket használtak betegeink vizsgálatakor. A HRCT során vékony szelet technikát (1, ill. 2 mm-es rétegvastagságot) alkalmaztak, az oszloplejtetés 10 mm-es volt. A képrekonstrukciós algoritmus magasfelbontású - high resolution - üzemmódban történt (élkiemelő filterrel, megnövelt projekciószámmal).

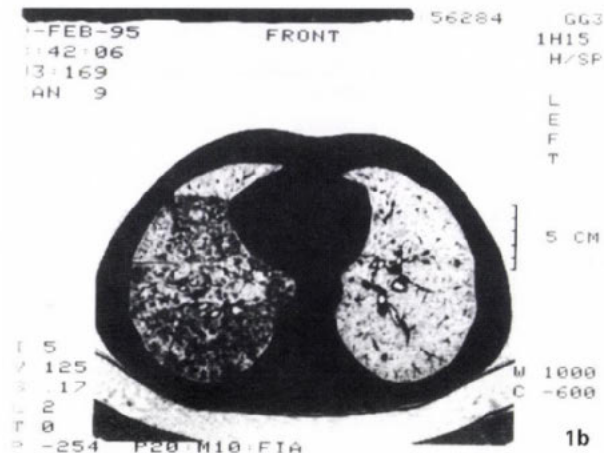
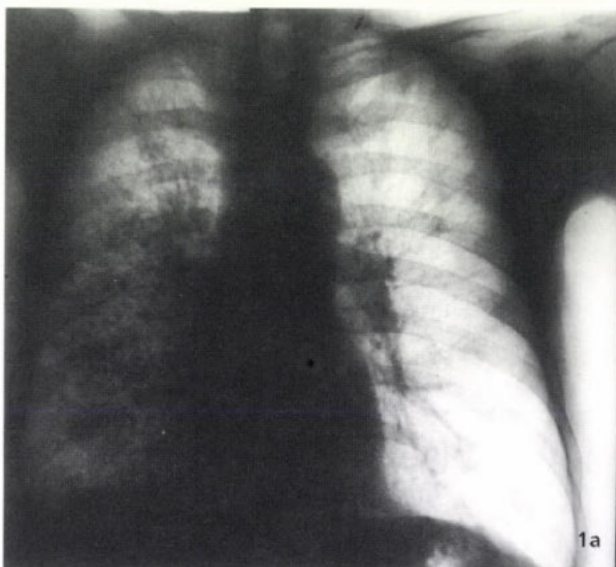
Rutin supinatio, valamint kiegészítő pronatio helyzetű HRCT vizsgálatokat végeztünk, továbbá inspiriumban és expiriumban is készítettünk felvételeket.

Eredmények

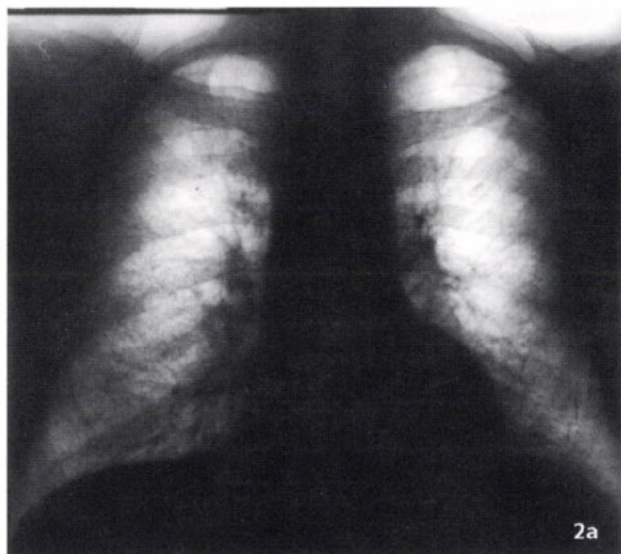
A diffúz infiltratív tüdőbetegségek megoszlását beteganyagunkban a 3. táblázat tartalmazza. Ezen tüdőbetegségek oka leggyakrabban idiopathiás tüdőfibrosis, autoimmun betegség, Boeck-sarcoidosis, tuberculosis és aspecifikus gyulladás (bronchitis, pneumonia) voltak (1. ábra). Előfordultak olyan esetek is, amikor több kórforma együttes megjelenését is igazolni lehetett (pl.: SLE + tuberculosis; immunbetegség + tuberculosis; tumor + tuberculosis) (2. ábra). Egy esetben a mellkas-röntgen-

3. táblázat: A diffúz infiltratív tüdőbetegségek etiológiai megoszlása beteganyagunkban (n = 101)

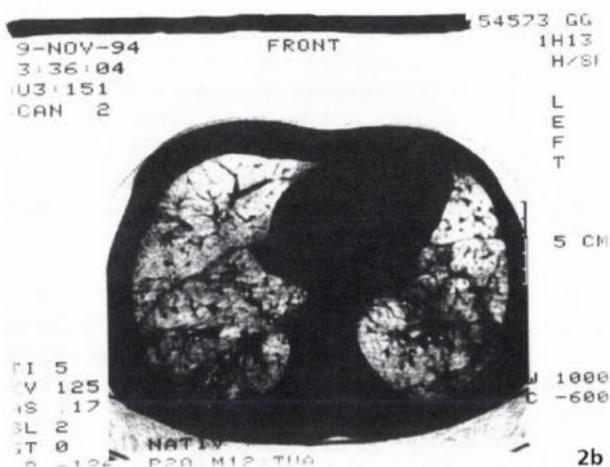
| Kórképek | Esetszám |
|--|----------|
| Idiopathiás tüdőfibrosis | 19 |
| Autoimmun rendszerbetegség (SLE, rheumatoid arthritis, Sjögren-szindróma stb.) | 18 |
| Boeck-sarcoidosis | 18 |
| Tuberculosis | 16 |
| Gyulladás | 12 |
| Pneumoconiosis (silicosis) | 4 |
| - SLE + tuberculosis | 4 |
| - Pulmonalis metastasis | 3 |
| - Alveolaris proteinosis | 2 |
| - Cardialis decompensatio | 2 |
| - Pulmonalis haemosiderosis | 1 |
| - Tuberculosis + tumor | 1 |
| - Tuberculosis + immunbetegség | 1 |
| - Tüdőcarcinoma (lymphangiosis carcinomatosa) | 1 |



1. ábra: Summatio felvételen (a) jobb oldali zsugorodó folyamat, durva köteges rajzolatfokozódás és elmeszesedett gócsárnyékok láthatók. A tuberculosisos beteg HRCT-vizsgálatával (b) a gócs közötti parenchyma fokozott légtartalmú részeket tartalmaz, valamint jól látható a tüdőszerkezet durva torzulása is



2a



2b

2. ábra: Summatio felvételen (a) mindkét oldalon diffúz kötegezetség látható. HRCT vizsgálattal (b) multifocalis, helyenként zsugorodó jellegű fibrosis látható, súlyos szerkezeti torzulásokkal. Partialis atelectasiás és partialis emphysemás eltérések közvetlenül egymás mellett mozaikszerűen helyezkednek el (rheumatoid arthritis)

4. táblázat: Diffúz infiltratív tüdőbetegeink jellegzetes HRCT mintázatai (n = 101)

| Mintázatok | Esetszám |
|---|----------|
| Reticularis fibrosis | 61 |
| Nodularis rajzolat | 55 |
| Interlobularis megvastagodás | 52 |
| Gyulladásos jelek („tejüvegszerű” rajzolat) | 48 |
| Emphysemás jelek | 33 |
| Gyűrűs elváltozások | 17 |
| Bronchiectasia | 5 |

felvételen látható göccs elváltozás ellenére sem tudunk kimutatni HRCT-s elváltozást, a betegnél a röntgeneltérést cardialis decompensatio okozta és diuretikus kezelés mellett a mellkas-röntgenkép is negatívvá vált.

5. táblázat: Néhány jellegzetes tüdőbetegség és a hozzá tartozó HRCT mintázat anyagunkban

| |
|--|
| <i>Hálózatos (reticularis) rajzolat:</i> |
| Idiopathiás tüdőfibrosis |
| Lymphangitis carcinomatosa |
| Tüdőoedema |
| <i>Nodularis rajzolat:</i> |
| Silicosis |
| Sarcoidosis |
| Tuberculosis |
| <i>„Tejüvegszerű” rajzolat (ground-glass pattern):</i> |
| Pulmonalis alveolaris proteinosis |
| Desquamativ interstitialis pneumonitis |
| Sarcoidosis |
| Tüdőoedema |
| Pneumonia |

6. táblázat: A HRCT és a hisztológiai vizsgálat (transbronchialis excindatum) összehasonlítása beteganyagunkban a fibrosis és a gyulladás előfordulását illetően (n = 51)

| | Esetszám | % |
|---------------------------------|----------|----|
| HRCT és hisztológia megegyeznek | 36 | 70 |
| A HRCT mást mondott | | |
| a fibrosist illetően | 1 | 2 |
| a gyulladást illetően | 7 | 13 |
| Hisztológia mást mondott | | |
| a fibrosist illetően | 3 | 7 |
| a gyulladást illetően | 4 | 8 |

A beteganyagunk HRCT vizsgálata során észlelt jellegzetes mintázatok gyakoriságát a 4. táblázatban részleteztük. A módszer egyaránt alkalmas volt a reticularis fibrosis, a gyulladásos komponensek, a nodularis elváltozások, ill. az emphysemás jelek kimutatására, de jól ábrázolódnak a gyűrűs árnyékok és a bronchiectasia is (6–11, 13, 17).

Az anyagunkban leggyakrabban megfigyelt 3 alapvető HRCT mintázathoz tartozó kórképeket az 5. táblázatban soroltuk fel. A szintén gyakori nodularis elváltozások legfontosabb okait is az 5. táblázatban ábrázoltuk.

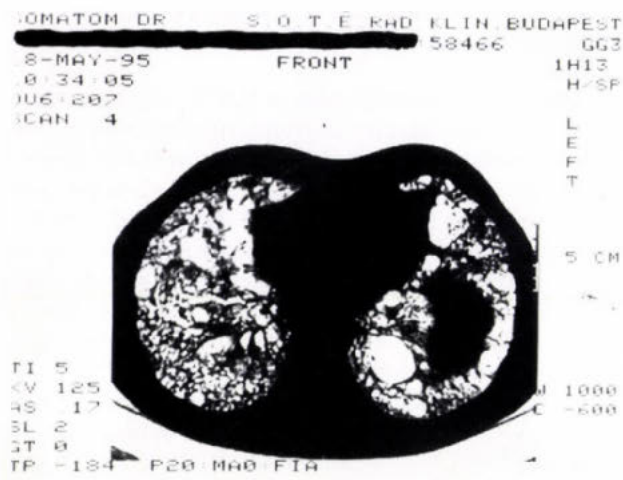
Külön összehasonlítottuk a HRCT kép és a transbronchialis excindatum (hisztológiai) fibrosusra és gyulladásra vonatkozó eredményeit. Szöveti mintavételre 51 betegnél volt lehetőségünk (6. táblázat). A két módszer 36 esetben teljesen azonos eredményt adott mind a fibrosusra, mind a gyulladásra vonatkozóan. A hisztológiai vizsgálat ebben a vonatkozásban 7 esetben adott többletinformációt, míg a HRCT 7 olyan betegnél is jelzett gyulladásos komponenst, amelyet a szövetten nem mutatott. (Ezekben az esetekben a gyulladást a klinikai kép is alátámasztotta, antibiotikus, szteroid kezelés mellett klinikai javulást tudunk megfigyelni.) A gyulladásra vonatkozó eltérések oka részben az is lehet, hogy a két vizsgálat nem minden esetben történt egyidőben.

Megbeszélés

A diffúz infiltratív tüdőbetegségek leggyakrabban *reticularis rajzolatot* okoztak (5, 17).

Idiopathiás tüdőfibrosisban (3. ábra) a *reticularis* és *cysticus* elváltozások felett helyezkedtek el. Ebben a kórformában a patológiás elváltozások a betegség minden stádiumában, elsősorban a tüdő perifériás részein a legkifejezettebbek. A *reticularis* opacitás jelenléte korrelál a *fibrosis* mértékével. A betegség aktivitását „tejüveg”-szerű homály jelzi. A *cysticus* elváltozások mérete 2–20 mm. HRCT segítségével meg lehet állapítani a kórkép aktivitását, és a két szövettani típust is el lehet különíteni. „Szokványos” (usual) *interstitialis pneumonitis* esetén az ép tüdőterületek és a gyulladást vagy *fibrosist* mutató területek egymás mellett fordulnak elő, míg *desquamatív interstitialis pneumonitis* esetén az egyenletes eloszlás jellemző (1, 5, 6, 16).

*Lymphangitis carcinomatosa*ban szintén az *interlobularis septumok* megvastagodását lehetett látni. A megnagyobbodott nyirokerekek elsősorban a *peribronchovascularis* és a *subpleuralis* régiókban helyezkedtek el (17).



Silicosisban az általában 1 cm-nél kisebb göcs elváltozások elsősorban a felső lebenyek hátsó régióiban helyezkednek el. Gyakran láthatók *emphysemára* utaló jelek is és a későbbi stádiumokban *reticularis fibrosis* (17).

Sarcoidosisban (4. ábra) a *nodularis* elváltozások rendszerint 5 mm-nél kisebbek, leggyakrabban szabálytalan szélűek és nagyobb mértékben található a *subpleuralis* régiókban. Az egyidejű *reticularis* rajzotfokozódást főleg centralisan, elsősorban *peribronchialis*an, *perivascularisan* lehetett megfigyelni (17).

„Tejüveg”-szerű *denzitásfokozódást* is számos diffúz infiltratív tüdőbetegség okozott.

Idiopathiás tüdőfibrosisban ez az elváltozás összefüggést mutat az *interalveolaris septumok* gyulladással besűrűsödésével és a folyamat aktivitásával (5. ábra) (1, 5, 17).

Ilyen képet okoz az aktív *alveolitissel* járó *sarcoidosis* is, amelyet *Gallium scan* vizsgálattal igazoltunk (12, 17).

Alveolaris proteinosis esetén a HRCT kép nem specifikus, de gyakori a „tejüveg”-szerű mintázat (17).

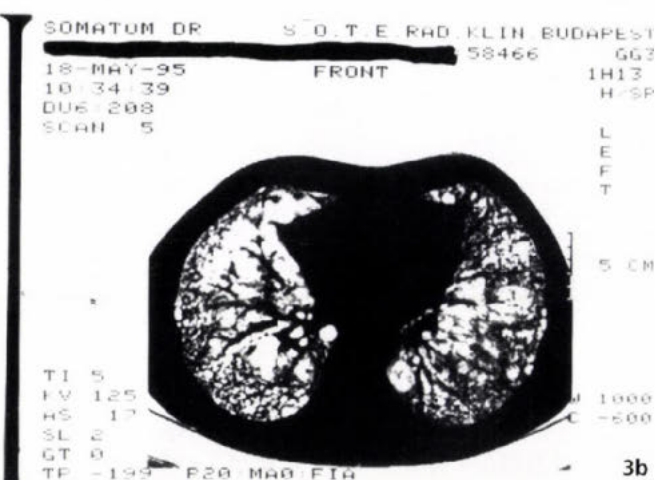
Bár a HRCT-minták az egyes kórképeket illetően igen jellegzetesek lehetnek, a jelenlegi tapasztalat még kevés arra, hogy etiológiai (szövettani) diagnózist kíséreljünk meg általuk adni. A különböző etiológiájú kórképek aktivitásának, stádiumának eldöntésében viszont a BAL, *Gallium scan* és a *transbronchialis excisio* mellett a HRCT alkalmazása is javasolt (2, 4, 5, 13, 14, 17).

A nagy felbontóképességű *komputertomográfia* elsősorban diffúz infiltratív tüdőbetegség gyanúja esetén nyújt hasznos segítséget a pulmonológiai diagnosztikában. Még normális mellkas-röntgenkép mellett is ki lehet mutatni az *interstitium finom elváltozásait*.

Irodalmi adatok szerint a HRCT kép diagnosztikus az alább felsorolt ritka kórképekben (5, 10, 17).

1. A tüdő *eosinophil granulomája* esetén *micronodularis*-, *nodularis* és *cystosus* eltérések figyelhetők meg (*histiocytosis X*).

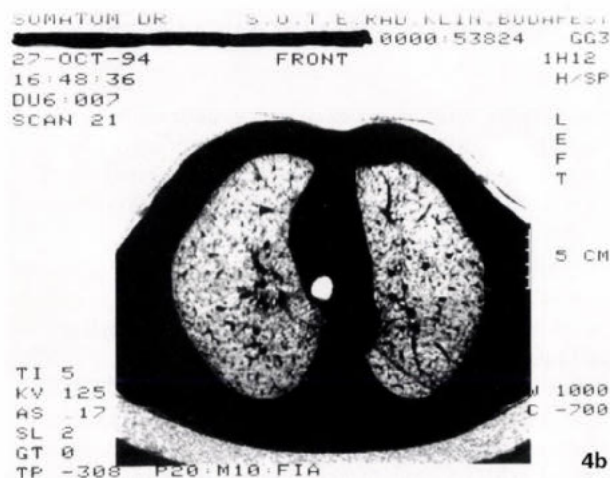
2. *Hyperszenzitív pneumonitisben* *reticulo-nodularis* elváltozások, majd a végstádiumban *fibrosis* alakulnak ki. Jellegzetes ún. „üvegtalp” abnormalitások jönnek létre, *centrilobularis nyirokcsomókkal*.



3. ábra: Átnézeti felvételen (a) rekeszközeli dominanciával vasos kötegezetség látható. A HRCT (b) további lényeges eltéréseket mutat: *paraseptalis* és *bullosus emphysemás* jelenségek, *macrocytás fibrosis* (*idiopathiás tüdőfibrosis*)



4a



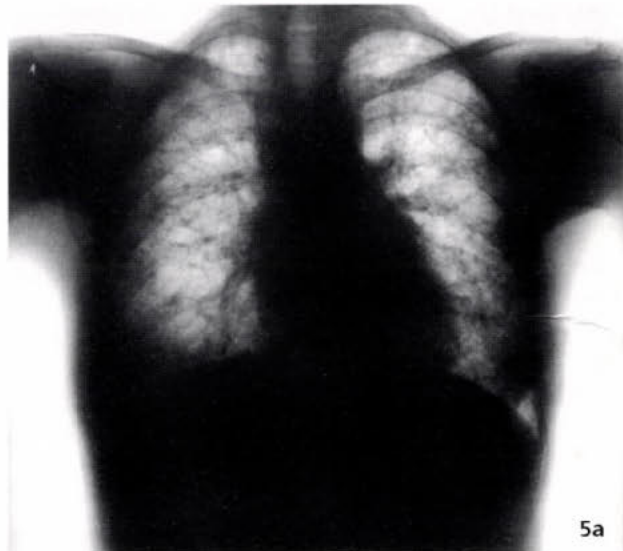
4. ábra: Mellkas-röntgenfelvételen (a) bilaterális hilaris lymphadenomegalia és diffúz reticularis rajzolatfokozódás látható. HRCT (b) puha nodularis komponenseket is ábrázolt, ami a folyamat aktivitására utalt (Boeck-sarcoidosis)

3. Szervülő pneumóniával járó bronchiolitis obliteransban (BOOP) szintén specifikus eltérések alakulnak ki. Bilaterális foltos alveolitis, vagy „üvegtalp” abnormalitások mutathatók ki.

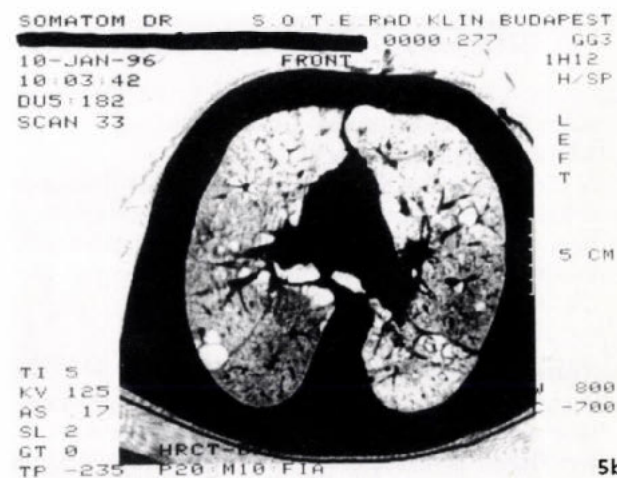
4. Lymphangio leiomyomatosisban 2–3 mm nagyságú, vékony falú cysták láthatók.

A HRCT kép azonban ritkán ilyen jellegzetes, mint a fenti kórformákban, ezért általában szükség van egyéb diagnosztikus eljárásokra is a helyes diagnózis megállapításához.

A látott HRCT mintázat alapján merészség lenne szövettani diagnózist mondanunk. Ugyanakkor azonban a nagy felbontóképességű komputertomográfia alkalmas eljárás a transbronchialis, vagy pleuroszkopos biopszia optimális helyének kiválasztására. Segítségével a leginkább érintett tüdőrészek megjelölésével a biopszia találati aránya növelhető. Megállapítható HRCT-vel egyes betegségek [pl.: Boeck-sarcoidosis, idiopathiás tüdőfibrosis, tuberculosis (4. és 5. ábra)] aktivitása, a gyulladáshoz és emphysemás je-



5a



5. ábra: Summatio felvételen (a) mindkét oldalon durva köteges rajzolatfokozódás látható. HRCT (b) vizsgálattal igen kifejezett mozaik megjelenésű denzitáscsökkenéssel és denzitásfokozódással járó eltérések ábrázolódtak, egymástól élesen elhatárolódva. Paraseptalis emphysema is megfigyelhető. A kép Boeck-sarcoidosis aktivitására utal

lek jelenléte, az interstitialis fibrosis progressziója és a szövődmények kialakulása. Az irodalmi adatok és saját megfigyeléseink is azt mutatják, hogy a nagy felbontóképességű komputertomográfia igen nagy pontossággal tudja kimutatni a tüdőparenchyma fibrosos és gyulladáshoz elváltozásait. A HRCT vizsgálat a diffúz infiltratív tüdőbetegségek diagnosztikájában, terápiájában, ill. a kezelés eredményességének, nyomon követésében is hasznos eljárás.

IRODALOM: 1. Akira M., Sakatani M., Ueda E.: Idiopathic pulmonary fibrosis: progression of honeycombing at thin-section CT. *Radiology*, 1993, 189, 687–691. – 2. Davis, G. S.: Bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease. *Semin. Respir. Med.*, 1994, 15, 37–60. – 3. Gevenois, P. A., Yernault, J. C.: Can computed tomography quantify pulmonary emphysema? *Eur. Respir. J.*, 1995, 5, 843–848. – 4. Goldstein, R. A., Rohatgi, P. K., Bergofsky, E. H. és mtsai: Clinical role of bronchoalveolar lavage in adults with pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1990, 142, 481–485. – 5. Grenier, P., Valeyre, D., Cluzel, P. és mtsai: Chronic diffuse interstitial lung disease: diagnostic value of chest radiography and high-resolution CT. *Radiology*, 1991,

179, 123–126. – 6. *Hartman, T. E., Primack, S. L., Swensen, S. J. és mtsai:* Desquamative interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 22 patients. *Radiology*, 1993, 187, 787–793. – 7. *Kambouchner, M., Valeyre, D., Soler, P., és mtsai:* Pulmonary Langerhans cell granulomatosis (histiocytosis X). *Annu Rev. Med.*, 1992, 43, 105–108. – 8. *Lee, J. S., In J.-G., Ahn, J. M. és mtsai:* Fibrosing alveolitis: prognostic implication of ground-glass attenuation at high-resolution CT. *Radiology*, 1992, 184, 451–454. – 9. *Lenoir, S., Grenier, P., Brauner, M. W. és mtsai:* Pulmonary lymphangiomyomatosis and tuberous sclerosis: comparison of radiographic and thin-section CT findings. *Radiology*, 1990, 15, 329–332. – 10. *Lynch, D. A., Rose, C. S., Way, D. és mtsai:* Hypersensitivity pneumonitis: sensitivity of high-resolution CT in a population-based study. *Am. J. Roentgenol.*, 1992, 159, 469–473. – 11. *Major R. sr., Bartha L.:* A tüdőfibrosisról. Változások a klinikai szemléletben és a radiológiai diagnosztikában. *Med. Thor.*, 1996, 49, 447–456. – 12. *Müller, N. L., Miller, R. R.:* Computed tomography of chronic diffuse infiltra-

tive lung disease (pt 2). *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1990, 142, 1440–1442. – 13. *Orens, J. B., Kazerooni, E. A., Martinez, F. J. és mtsai:* The Sensitivity of High-Resolution CT in Detecting Idiopathic Pulmonary Fibrosis Proved by open Lung Biopsy. A Prospective Study. *Chest*, 1995, 108, 109–115. – 14. *Raghu, G.:* Interstitial Lung Disease: A Diagnostic Approach. Are CT Scan and Lung Biopsy Indicated in Every Patient? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995, 151, 909–914. – 15. *Sharma, S. K., Pande, J. N., Verma, K.:* Effect of prednisolone treatment in chronic silicosis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1991, 143, 814–817. – 16. *Tung, K. T., Wells, A. U., Rubens, M. B. és mtsai:* Accuracy of the typical computed tomographic appearances of fibrosing alveolitis. *Thorax*, 1993, 48, 334–339. – 17. *Webb, W. R., Müller, N. L.:* High-resolution computed tomography in the diagnosis of, diffuse lung disease. *Pulmonary radiology* (ed. by E. James Potchen, R. Grainger, R. Greene) W. B. Saunders, Philadelphia, 1993, 50–60. old.

(Vajda Erika dr., Budapest 114, Pf. 250. 1536)

ÚJDONSÁGOK ÉS ÚJRA KAPHATÓ SIKERKÖNYVEK A SPRINGER ORVOSI KIADÓNÁL

Boda Zoltán-Rák Kálmán-Udvardy Miklós:

Klinikai haemostaseologia

A könyv a klinikai haematologia, cardio-angiológia és a haemostaseologia határterületét, azaz a vascularis haematologia témakört tárgyalja. Belgyógyászok, kardiológusok, hematológusok, neurológusok és medikusok figyelmébe ajánljuk.

Ár: 1980,- Ft

Kékes Ede: **EKG-enciklopédia**

A szerző didaktikusan, sok oldalról megvilágítva taglalja az összes tudnivalót, majd tesztkérdésekkel ellenőrizheti az olvasó elsajátított tudásszintjét. A kötet a felsőoktatási tankönyvtámogatási program keretében készült.

Ár: 3900,- Ft

Lombay Béla-Szabó László-Csízy István:

Képző eljárások a gyermekkori húgyúti betegségek diagnosztikájában

A szerzők mintegy húsz év tapasztalatát összegzik ebben az atlasz jellegű könyvben. Radiológusok, nefrológusok, gyermekgyógyászok, belgyógyászok és medikusok részére ajánlják a szerzők művüket.

Ár: 3500,- Ft

L. H. Opie: **Gyógyszeres kezelés a kardiológiában**

A szerző a világ egyik legismertebb kardiológusa. Az igen népszerű könyv a kardiológiában alkalmazott terápia területeit öleli fel részletesen, összefoglaló jelleggel.

Ár: 3900,- Ft

Petri Gizella: **Fitoterápia az orvosi gyakorlatban**

A szerző klinikumorientált szemzőgből írja le a gyógynövények és a belőlük készült fitofarmakonok terápiás hasznát, hasznosíthatóságát. Elsősorban orvosoknak és gyógyszerészeknek ajánljuk.

Ár: 2200,- Ft

Szántó Imre-Kemény János-Fekete Ferenc: **Hirtelen halál csecsemőkorban**

A könyv az életveszélyhelyzetek első orvosi ellátását mutatja be. Elsősorban a gyermekorvosok, háziorvosok és védőnők forgathatják haszonnal, de jó szívvel ajánljuk szüléseknek és oxykológusoknak is.

Ár: 1690,- Ft

Szegedi Gyula-Zeher Margit-Bakó Gyula (szerk.):

Klinikai immunológia

A témakörhöz kapcsolódó, gyorsan változó és bővülő ismereteket nagy számú szerzőgárda foglalta össze. A kötet a Háziorvos könyvek sorozat tagja.

Ár: 2200,- Ft

Urbancsek János-Papp Zoltán (szerk.): **Nőgyógyászati endokrinológia**

A szülészet-nőgyógyászati diszciplínának kevés olyan területe van, amely valamilyen módon ne kapcsolódna az endokrin rendszerhez. Az elmúlt évben szinte napok alatt elfogyott a kötet, jelenleg változatlan utánnomása kerül az olvasók kezébe.

Ár: 2700,- Ft

A kötetek kaphatók az orvosi szakkönyvesboltokban és a kiadónál.

Springer Orvosi Kiadó

1088 Budapest, Múzeum utca 9.

Tel.: 266-0958, fax: 266-4775



Springer

Thrombophilia, antikoaguláns terápia és terhesség

Boda Zoltán dr., László Pál dr., Pfliegler György dr., Tornai István dr., Rejtő László dr.
és Schlammadinger Ágota dr.

Debreceni Orvostudományi Egyetem, II. Belklinika (igazgató: Udvardy Miklós dr.)

Terhesség során a leggyakoribb anyai halálok a thromboemboliás komplikáció. A szerzők 32 thrombophilias terhes 60 terhességének thromboembolia profilaxisáról számolnak be. A terhességek közül 26 esetben alkalmaztak kis molekulatömegű heparint a terhesség teljes időszakában. Tizenegy terhes hagyományos, frakcionálás nélküli heparin-Ca védelemben részesült. Végül a 32 beteg anamnézisében 23 olyan terhesség szerepelt, amelyek során thrombosis-védelemben nem részesültek a betegek. A nem kívánt terhességeket (művi vetélés) nem tartalmazza a közlemény. A sikeres terhességek aránya az alábbiak szerint alakult kis molekulatömegű heparinnal: 24/26 (92,3%), heparin-Ca-mal: 8/11 (72,7%), profilaxis nélkül: 4/23 (17,4%). A kis molekulatömegű heparinnal kezeltékben magzati károsodást, thrombocytopeniát, vérzéses szövődmenyt nem észleltek. Thrombophilias terheseknek kis molekulatömegű heparin adását ajánlják. Irodalmi adatok és saját tapasztalataik alapján ajánlatot tesznek a kis molekulatömegű heparin dózisára thrombosishajlam és terhesség egyidejű fennállásának eseteiben.

Kulcsszavak: thrombophilia, antikoaguláns terápia, kis molekulatömegű heparin, terhesség

Terhesség során a leggyakoribb anyai halálok a thromboemboliás komplikáció. A terhesség élettani körülmények között is thromboticus irányú változásokat eredményez, ezek közül a legfontosabbak a következők: az alvadási faktorok közül nő a II., VII., VIII., IX. faktorok mennyisége és aktivitása, fokozatosan emelkedik a fibrinogén és a Willebrand-faktor szintje, csökken az antitrombin és a protein S mennyisége és aktivitása, csökken a fibrinolyticus aktivitás is, ugyanakkor fokozódik a szöveti thromboplasticus aktivitás, az alsó végtagon megváltoznak az áramlási viszonyok, vénás stasis alakul ki. Terhességben a thromboemboliás történések gyakorisága 0,7–2,6% (4). A thrombosis valószínűsége a duplájára nő azokban a terhesekben, akiknek az anamnézisében thrombosis már szerepel (7).

A leggyakoribb familiaris thrombophilia a FV-Leiden mutáció (aktivált protein C rezisztencia). A FV-Leiden mutáció populációs génincidenciája európai lakosságban 2–7%, így a egyik leggyakoribb kóros gén (13). Egy-

Rövidítések: EPCOT = European Prospective Cohort on Thrombophilia; UFH = frakcionálás nélküli heparin; LMWH = kis molekulatömegű heparin; APC = aktivált protein C; ASA = acetil-szalicilsav, INR = nemzetközileg standardizált ráta

Thrombophilia, anticoagulant therapy und pregnancy. Thromboembolic complications during pregnancy are the most common causes of maternal death. Here we report on thromboembolic prophylaxis of 60 pregnancies of 32 pregnant women with familial thrombophilia. Long-term Fraxiparine (Sanofi-Chinoin) as thromboprophylaxis was applied in 26 cases throughout pregnancy. UFH (Heparin-Ca inj.) was used in 11 cases, and there were 23 pregnancies without thromboembolic prophylaxis in our patients's case histories. Artificial abortions were not included in this paper. The ratio of successful pregnancies were: with Fraxiparine: 24/26 (92.3%), with UFH (Heparin-Ca): 8/11 (72.7%), without prophylaxis: 4/23 (17.4%). In the patient group treated with Fraxiparine there were no foetopathy, thrombocytopenia or bleeding complication. LMWH is recommended for pregnant women with familial thrombophilia. According to literature data and our own experiences the doses of LMWH in patients with familial thrombophilia, and -antiphospholipid syndrome, and -artificial heart valve are suggested.

Key words: thrombophilia, anticoagulant therapy, low molecular weight heparin, pregnancy

szerűbben fogalmazva ez azt jelenti, hogy 100 000 terhes nő közül kb. 5 000 APC rezisztenciával számolhatunk, s az összes többi familiaris thrombophilia gyakorisága még ugyanennyi. Tehát évente Magyarországon a familiaris thrombophilias terhesek száma tízezres nagyságrendűre becsülhető!

A terhesség teljes időszakában thromboembolia profilaxis (antikoaguláns kezelés) kiemelten fontos az alábbi három betegcsoportban: 1. familiaris thrombophilia; 2. antifosfolipid antitest szindróma, 3. műbillentyűvel élő betegek. Az első két indikációs csoportban a heparin alkalmazásának kettős célja van: 1. az anya thromboemboliás védelme; 2. az uteroplacentaris thrombosis megelőzése. A közelmúltban az EPCOT (European Prospective Cohort on Thrombophilia) tanulmány igazolta, hogy thrombophilias anyákban jelentősen növekedett a foetus elvesztésének veszélye. A legnagyobb rizikót azokban a thrombophilias terhesekben észlelték, akik antitrombin deficitben vagy kombinált defektusban szenvedtek. FV-Leiden mutáció eseteiben a koraszülés aránya kétszerese volt a kontrollcsoportban tapasztaltak (1,2% vs. 0,6%), de a spontán vetélések száma nem nőtt (14). Mások protein C deficitben a terhesség második harmadában észlelték a vetélések gyakoriságának növekedését (5, 15).

Toglia antitrombin, protein C és protein S deficitben szenvedő nőkben 70, 33 és 17%-ban figyelt meg tromboembóliát (20).

Fiatali thrombophiliás nők, thrombosit követően a következő thromboembolia megelőzése céljából tartós orális antikoaguláns (Syncumar) kezelésben részesülnek. A kumarin típusú antikoagulánsok azonban kis molekulatömegük miatt könnyen áthatolnak a placentán, és különösen a terhesség 5–9. hetében súlyos foetopathiát okozhatnak. A terhesség első harmadában ezért a kumarin alkalmazása kontraindikált. A hagyományos (frakcionálás nélküli = UFH) heparinkészítmények (Heparin-Ca inj.) adhatók terhéseknek, az UFH nem hatol át a placentán. Frakcionálatlan heparin tartós alkalmazása során azonban súlyos mellékhatások alakulhatnak ki, ezek közül elsősorban a heparin indukálta thrombocytopenia és osteoporosis emelhető ki. UFH-t alkalmazva 2,7%-ban észleltek súlyos thrombocytopeniát, míg kis molekulatömegű heparin használata esetén egyetlen esetben sem (23). A heparin indukálta osteoporosis gyakorisága (UFH használata esetén) meghaladja a 10%-ot, ha a heparin kezelés időtartama hat hónapnál hosszabb és a napi dózis eléri a 20 000 NE-t (9).

A kis molekulatömegű heparinokat (LMWH) ma már számos gyógyszeripar előállítja. Hazánkban a nadroparin (Fraxiparin), az enoxaparin (Clexane) és a dalteparin (Fragmin) érhető el. A LMWH-oknak az UFH-okkal szemben számos előnyös tulajdonsága van. Az előnyös tulajdonságok közül terheességben az alábbiak különösen jelentősek: 1. Újabb kutatások igazolták, hogy a LMWH-ok nem kötődnek a thrombocyták 4-es faktórához, ezért a terhésekben LMWH használata esetén – a tartós alkalmazás ellenére – a heparin-indukálta thrombocytopenia extrém ritka. 2. Hasonló a helyzet osteoporosis vonatkozásában is. Sokkal kisebb arányban észleltek osteoporosist utaló laboratóriumi, illetve klinikai jeleket LMWH tartós használata esetén, szemben az UFH-nal (17). 3. Miután a LMWH-ok nem kötődnek a macrophagokhoz és az endothelsejtekhez sem, így a plazmában a félétartamuk lényegesen hosszabb (megközelítőleg a kétszerese az UFH-nak). A megnövekedett félétartamnak az a praktikus előnye, hogy profilaktikus céllal LMWH-t elegendő naponta egyszer alkalmazni (10). 4. LMWH használata esetén rendszeres laboratóriumi kontroll nem szükséges (a thrombocytaszám időszakos ellenőrzése azonban ajánlható).

A LMWH-okat egyre kiterjedtebben alkalmazzák a vénás és artériás thromboemboliák megelőzésére, illetve kezelésére (6, 10). Viszonylag kevés még a klinikai adat a terhesség és a LMWH vonatkozásában. Az eddigi irodalmi adatok szerint a LMWH – hasonlóan az UFH-hoz – nem hatol át a placentán (8, 9), s az eddig publikált közlemények mellékhatások nélküli alkalmazásáról és sikeres szülésekről számolnak be (1, 8, 9, 12, 18, 22). Előzetes közleményeinkben előbb három majd hét sikeresen kezelt esetről magunk is beszámoltunk (2, 3).

Ezen közleményben 32 thrombophiliás terhes 60 terhességének thromboembolia profilaxisáról számolunk be. Ezek közül 26 terhességben LMWH-t alkalmaztunk, 11 terhesség során UFH adására került sor, míg egy esetben (antifoszfolipid-antitest szindróma) – évekkorábban – szteroid és aszpirin együttes alkalmazására került sor. A 32 thrombophiliás beteg anamnézisében összesen 23 olyan kívánt terhesség is szerepel, amikor thromboembolia profilaxisban nem részesültek. A nem kívánt terhességeket (arteficialis abortus) nem tartalmazza a közlemény.

A jelenlegi munka célja, hogy irodalmi adatok és saját tapasztalat alapján összefoglalja az antithromboticus terápia lehetőségeit familiaris thrombophilia, antifoszfolipid-antitest szindróma és műbillentyűs betegek terhessége esetén.

Betegcsoport, módszerek

Az elmúlt öt év során (1993 május és 1998 május között) 32 thrombophiliás terhest kezeltünk. Minden beteg anamnézisében thromboemboliás történet szerepelt, ezért a betegek terhességük megelőzően tartós Syncumar kezelésben részesültek, s rendszeres protrombin ellenőrzésre a klinika haemostasis szakambulanciájára jártak. Így minden betegről rendszeres és részletes klinikai és laboratóriumi adat áll rendelkezésünkre. A terhességek során havonta történt haemostasis kontroll, LMWH alkalmazása esetén thrombocytaszámolás és anti-FXa mérés.

A 32 beteg anamnézisében thromboembolia profilaxis nélkül 23 terhesség szerepel. Tizenegy esetben alkalmaztunk UFH-t (Heparin-Ca inj. naponta $2 \times 0,3$ ml sc. formában) thromboembolia profilaxisként és 26 terhesség során a terhesség teljes időszakában LMWH-t amely (Fraxiparine inj. naponta $1 \times$ vagy $2 \times$ sc. formában) napi $1 \times 0,2$ ml (2050 NE) és napi $2 \times 0,6$ ml (2×6150 NE) között váltakozó dózisban került beadásra. A dózis megállapításánál figyelembe vettük a betegek testtömegét, a terhesség időszakát (néhány esetben a terhességek második felében növeltük a dózist) és a thrombosis hajlam természetét (antitrombin és kombinált deficit eseteiben nagyobb dózist alkalmaztunk).

Törekedtünk arra is, hogy a kívánt terhesség előtt a kumarinszármazékról a LMWH-ra az átállítás megtörténjen. A szülést követően egy héttel viszont visszatértünk a kumarin kezelésre. A LMWH alkalmazásának optimális időtartama: a terhesség előtt egy hónap és a szülést követően egy hét volt.

A betegek diagnózis szerinti megoszlása az alábbi volt: protein-C def.: 5, protein S def.: 8, APC-rezisztencia: 8, antifoszfolipid-antitest: 2, kombinált defektus 9. A kilenc kombinált defektus megoszlása az alábbi: 1 esetben észleltünk protein C- és -S deficitet, a további nyolc esetben APC rezisztencia kombinálódott 3 esetben antitrombin deficittel, 2 esetben protein C deficittel és 3 esetben protein S deficittel.

Eredmények

A terhességek kimenetele profilaxis nélkül: a 32 thrombophiliás beteg 23 terhességéből 3 volt sikeres, s még 1 koraszülést számíthatunk a „sikerek” közé. Ezzel szemben áll 18 spontán vetélés, és halott magzat szindróma. A terhességek sikeres kimenetelének aránya tehát: 4/23 (17,4%). A terhességek során 3 mélyvéna-thrombosis alakult ki. Ebbe a csoportba soroltuk azt az antifoszfolipid-antitest szindrómás betegünket is, akinek hat spontán vetélést követő terhességét – évekkor előtt – szteroid + kis dózisú aszpirin (napi 100 mg) alkalmazásával igyekeztünk védeni, sajnos, eredmény nélkül. A beteg terhességének 9. hetében elvetélt.

A terhességek alakulása UFH alkalmazása esetén: 11 terhességéből 8 sikeresen fejeződött be, 3 esetben halott magzat szindrómát észleltek, ebből két esetben egyértelműen nögyógyászati komplikáció miatt. A sikeres terhességek aránya tehát: 8/11 (72,7%) volt.

A terhességek alakulása LMWH alkalmazása során: 26 terhességéből 23 fejeződött be sikeresen, 1 koraszülés történt, az 1250 g-os koraszülött egészségesen távozott a nögyógyászati osztályról.

Két esetben történt vetélés: az egyik beteg diagnózisa antifoszfolipid-antitest szindróma volt, a naponta $2 \times 0,3$ ml Fraxiparine mellett napi 100 mg Astrix-ot is alkalmaztunk, a betegnek korábban egy alkalommal már volt spontán vetélése. A másik beteg protein S deficitben szenved, anamnézisében spontán AB már szerepelt (18. hét), majd a következő terhesség során napi $1 \times 0,3$ ml Fraxiparine inj. alkalmazása

ellenére a 17. hétben ismét vetélés történt optimális anti-FXa-szint mellett, vélhetően méhszájégtelenség miatt. Mindkét spontán vetelő betegünk esetében történt anti-FXa mérés a vetélést közvetlenül megelőzően, mindkét esetben a kívánatos tartományban volt az anti-FXa érték.

A LMWH profilaxisban részesülők közül egy esetben észleltünk mélyvéna-thrombosis a terhesség során (antitrombin deficit APC rezisztenciával kombinált defektusa).

A beteg a mélyvéna-thrombosis előtt naponta $2 \times 0,3$ ml Fraxiparine-t kapott, az ekkor mért anti-FXa-aktivitás heparinhatást nem mutatott. A thrombosis napi $2 \times 0,6$ ml Fraxiparine és antitrombin-koncentrátum (Antithrombin III, Immuno) alkalmazásával uralni tudtuk, a terhesség során a későbbiekben is $2 \times 0,6$ ml Fraxiparine-t adtunk, az ekkor mért anti-FXa-érték már a kívánatos tartományban volt. Egészséges gyermek született, a nagy dózisu Fraxiparine védelem során szövődményt sem az anyában sem az újszülöttnem tapasztaltunk.

Ebben a csoportban a sikeres terhességek aránya: 24/26 (92,3%) volt (1. táblázat).

Thrombocytopeniát egyetlen esetben sem észleltünk a 26 LMWH-nal kezelt terhes esetében. Haemorrhagiás szövődményt nem tapasztaltunk, a 24 újszülött egészséges volt, haemostasiszavart nem észleltünk. Rendszeres denzitometriás mérések osteoporosis irányában nem történtek, de klinikailag osteoporosisra utaló elváltozást, panaszt, csontfájdalmat vagy fracturát sem észleltünk. Egy betegünk három terhességének teljes időszakában kapott LMWH-t, a harmadik terhességét követő denzitometriás vizsgálat eredménye negatív volt.

1. táblázat: Thrombophiliás terhesekben alkalmazott thromboprofilaxis eredményeinek összehasonlítása

| A terhesség lefolyása | Prophylaxis nélkül | Heparin-Ca | LMWH |
|--------------------------|--------------------|--------------|--------------|
| Sikeres terhesség | 3 | 8 | 23 |
| Koraszülés | 1 | 0 | 1 |
| Vetélés | 18 | 0 | 2 |
| Halott magzat szindr. | 1 | 3 | 0 |
| MVT a terhesség során | 3 | 0 | 1 |
| Összes terhesség | 23 | 11 | 26 |
| Sikeres terhesség aránya | 4/23 (17,4%) | 8/11 (72,7%) | 24/26 (92,3) |

MVT = mélyvéna-thrombosis
LMWH = kis molekulatömegű heparin

Megbeszélés

Fokozott thrombosis hajlam esetén (familiaris thrombophilia) a terhesség teljes időtartamában profilaktikus antikoaguláns terápia alkalmazása indokolt. A kumarin típusú gyógyszerek áthatolnak a placentán, ezért terhességben, különösen annak első harmadában alkalmazásuk ellenjavallt. Központi idegrendszeri és ophthalmológiai abnormalitásokat azonban a terhesség későbbi időszakában is okozhat a kumarin (20), alkalmazása ezért a terhesség későbbi időszakában is megfontolandó.

Az UFH megfelelő thromboembolia-profilaxist biztosít, de tartós alkalmazása esetén előnytelen mellékhatásokkal kell számolni (osteoporosis és/vagy thrombocytopenia). A LMWH alkalmazásának elméleti és gyakorlati előnyei is vannak. A LMWH specifikusan kötődik az antitrombinhoz, kitűnő a biohasznosulása (95% szemben az UFH 25–30%-ával), a napi egyszeri alkalmazás kedvező a betegnek. További előny a fix dózis és az, hogy laboratóriumi ellenőrzést jelenleg nem tartanak szükségesnek. Korábbi közlemények igazolták, hogy a LMWH nem hatol át a placentán, ezért alkalmazása ugyanolyan biztonságos a magzat szempontjából, mint a frakcionálatlan heparin (8, 9, 22). Saját eredményeinket értékelve, a LMWH profilaxis ellenére egy esetben észleltünk a terhesség során mélyvéna-thrombosis, a dózist növelve a thrombosis uralható volt, egészséges gyermek született. Figyelmet érdemel azonban, hogy a betegnek kombinált defektusa volt, antitrombin deficit mellett APC-rezisztencia is igazolódott. Nagyszámú beteget magába foglaló tanulmány hívta fel a figyelmet arra, hogy az antitrombin deficitben és a kombinált defektusban szenvedők terhessége különösen veszélyeztetett (14). Ezért ebben a két thrombophiliás alcsoportban nagyobb dózisu LMWH adását ajánljuk (nagy rizikójú csoport). Az említett két csoporton kívül növeltük a LMWH dózisu a terhesség második felében protein C és protein S deficitben is. Csak egyszer alkalmaztunk naponta LMWH-t APC-rezisztencia esetén (kis rizikójú csoport).

Az anti-FXa mérések értékéről LMWH-nal kezeltékben megoszlanak a vélemények az irodalomban. Közelmúltban publikált közlemény rendszeres anti-FXa mérést ajánl (1). A saját tapasztalatokat úgy lehet összefoglalni, hogy az anya mélyvéna-thrombosisának megelőzése szempontjából kedvező és kívánatos, hogy a beteg értékei a kívánt 0,3–0,6 NE/ml tartományba essenek, a spontán vetélések szempontjából azonban természetesen ez sem biztosíthat teljes védelmet, hiszen a placenthrombosison és következményes hypoxián kívül számos egyéb oka is lehet a spontán vetélésnek.

Kiemelten nehéz az antifoszfolipid-antitest szindrómában szenvedő nők terhességének antithromboticus terápiaja. Az újabb eredmények egy antikoaguláns tulajdonságú, foszfolipidet kötő fehérje, az annexin-V hiányát írták le a placentában. Az annexin-V hiányát az antifoszfolipid-antitestek okozzák, következményük a placentában lezajló thromboticus történések, és végül vetélés (16). Az újonnan felismert patomechanizmus új terápiai elvet is szolgáltat: csak az antikoaguláns terápiaától várható siker antifoszfolipid-antitest szindróma esetében. A korábbi irodalmi ajánlat (szteroid és kis dózisu aszpirin) nem váltotta be a hozzáfűzött reményeket.

Egy betegünk esetében – évekkel ezelőtt – hat spontán vetélés után magunk is szteroid + ASA terápiaival próbálkoztunk, sajnos eredménytelenül. Egy másik esetben LMWH ($1 \times 0,3$ ml sc.) + 100 mg ASA alkalmazása mellett is spontán vetélés észleltünk.

Másoknak 17-ből 13 esetben (76,5%) sikerült a terhességet kiviselni antifoszfolipid-antitest szindrómában napi 0,7 ml LMWH + 100 mg ASA alkalmazása mellett (19).

2. táblázat: Az antikoagulans terápia vázlata fokozott thrombosis hajlammal és terhesség egyidejű fennállása esetén

| Syncumar (INR 2,0–3,0) terhesség előtt | Syncumar (INR 2,0–3,0) terhesség után |
|--|---|
| LMWH <i>Thrombophilia</i> kis rizikó: 50–100 NE/kg sc. 1× naponta nagy rizikó: 100 NE/kg sc. 2× naponta | |
| <i>Antifoszfolipid-antitest szindróma</i> 100 NE/kg sc. kétszer naponta és 100 mg ASA egyszer naponta | |
| <i>Műbillentyű</i> 100 NE/kg sc. kétszer naponta | |
| 0 | 40 Szülés (terhességi hetek száma) |

LMWH: kis molekulatömegű heparin

A műbillentyűs betegek (fokozott thromboembolia veszély) terhességének kérdéséről is érdemes röviden említést tenni. Nagyon kevés még az irodalmi adat a műbillentyű, terhesség és LMWH-ok vonatkozásában. Két sikeresen kezelt esetről a közelmúltban számoltak be. Az alkalmazott dózis 100 NE/kg volt naponta kétszer sc. alkalmazva (11). Az bizonyos, hogy műbillentyűvel élő terhesnek teljes dózisu heparint (UFH vagy LMWH) kell adni. Megoszlanak a vélemények, hogy a heparin kezelés a terhesség teljes időszakában folyjon, vagy csak a terhesség első harmadában és a szülést megelőző két hétben, s a közti időszakban kumarin védelmet kapjon a beteg (21). Ma már a teljes dózisu LMWH alkalmazása tűnik a jó megoldásnak műbillentyűvel élő terheseknek is, a terhesség teljes időszakában, de még kevés a klinikai tapasztalat.

Végül a 2. táblázatban irodalmi adatok és saját tapasztalataink alapján megkíséreljük összefoglalni az ajánlható LMWH dózisokat különböző thrombophilias állapotok és terhesség együttes előfordulása esetén.

IRODALOM: 1. *Blomback, M., Bremme, K., Hellgreen, M. és mtsai:* Thromboprophylaxis with low molecular mass heparin, „Fragmin” (dalteparin), during pregnancy – a longitudinal safety study. *Blood Coag. Fibrinolys.*, 1998, 9, 1–9. – 2. *Boda Z., László P., Rejtő L. és mtsai:* Thromboembolia prophylaxis kis molekulatömegű heparin alkalmazásával thrombophilias terhesekben. *Orv. Hetil.*, 1996, 137, 183–185. – 3. *Boda, Z., László, P.,*

Rejtő, L. és mtsai: Low molecular weight heparin as thromboprophylaxis in familial thrombophilia during the whole period of pregnancy. *Thromb. Haemost.*, 1996, 76, 124. – 4. *Bokareva, M. I., Bremme, K., Blomback, M.:* Arg-506-Glu mutation in factor V and risk of thrombosis during pregnancy. *Brit. J. Haematol.*, 1996, 92, 473–478. – 5. *Brenner, B., Blumenfeld, Z.:* Thrombophilia and fetal loss. *Blood Reviews*, 1997, 11, 72–79. – 6. *Cohen, M., Demers, C., Gurfinkel, E. P. és mtsai:* A comparison of low-molecular-weight heparin for unstable coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 337, 447–452. – 7. *De Stefano, V., Finazzi, G., Mannucci, P. M.:* Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndrome, and management. *Blood*, 1996, 87, 3531–3544. – 8. *Forestier, F., Sole, Y., Aiach, M. és mtsai:* Absence of transplacental passage of Fragmin (Kabi) during the second and the third trimesters of pregnancy. *Thromb. Haemost.*, 1992, 67, 180–181. – 9. *Harenberg, J., Schneider, D., Heilmann, L. és mtsai:* Lack of anti-Fxa activity in umbilical cord vein samples after subcutaneous administration of heparin or low molecular mass heparin in pregnant woman. *Haemostasis*, 1993, 23, 314–320. – 10. *Hirsh, J., Crowther, M.:* Low molecular weight heparin for the out-of-hospital treatment of venous thrombosis: rationale and clinical results. *Thromb. Haemost.*, 1997, 78, 689–692. – 11. *Lee, L. H., Liauw, P. C. Y.:* Low molecular weight heparin for thromboprophylaxis during pregnancy in 2 patients with mechanical mitral valve replacement. *Thromb. Haemost.*, 1996, 76, 628–630. – 12. *Melissari, E., Parker, C. J., Wilson, N. V. és mtsai:* Use of low molecular weight heparin in pregnancy. *Thromb. Haemost.*, 1992, 68, 652–656. – 13. *Nagy, Á., Melegh, B., Losonczy, H.:* A familiaris thrombophilia leggyakoribb okának, a Leiden mutációnak (faktor V. Q506) vizsgálata 116 thrombosisos betegben. *Orv. Hetil.*, 1997, 138, 2797–2800. – 14. *Preston, F. E., Rosendaal, F. R., Walker, I. D. és mtsai:* Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet*, 1996, 348, 913–916. – 15. *Rai, R., Regan, L., Hadley, E. és mtsai:* Second-trimester pregnancy loss is associated with activated protein C resistance. *Brit. J. Haematol.*, 1996, 92, 489–490. – 16. *Rand, J. H., Wu, X. X., Andree, H. A. M. és mtsai:* Pregnancy loss in the antiphospholipid-antibody syndrome – a possible thrombogenic mechanism. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 337, 154–160. – 17. *Samama, M. M., Bara, L., Gouin-Thiboult, I.:* New data on the pharmacology of heparin and low molecular weight heparins. *Drugs*, 1996, 52, 8–15. – 18. *Sarret, M.:* Low molecular weight heparins in pregnancy. In: *Clinical Trials Review of Low Molecular Weight Heparins Therapy*. Ed.: Dekker, M., New York, 1998. (in press). – 19. *Serrano, Ramos, P., Pinto, G. és mtsai:* Pregnancy outcome and primary antiphospholipid antibody syndrome. *Thromb. Haemost.*, 1997, suppl. 329. (abstr.). – 20. *Toglia, M. R., Weg, J. G.:* Venous thromboembolism during pregnancy. *N. Engl. J. Med.*, 1996, 335, 108–114. – 21. *Voith L., Boda Z., Murvay K. és mtsai:* Kettős (mitralis és aorta) mechanikus műbillentyűs beteg sikeres szülése. *Orv. Hetil.*, 1989, 130, 2099–2101. – 22. *Wahlberg, T. B., Kher, A.:* Low molecular weight heparin as thromboprophylaxis in pregnancy. *Haemostasis*, 1994, 24, 55–56. – 23. *Warkentin, T. E., Levine, M. N., Hirsh, J. és mtsai:* Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 332, 1330–1335.

(Boda Zoltán dr., Debrecen, Pf. 12. 4012)

Vállalkozás szemészeti szakrendelőjébe

főállású szemész szakorvost keres

Érdeklődni lehet délelőtt a 242-0519-es telefonon

Multiplex endokrin adenomatosis IIB

Dohán Orsolya dr., Höppner Wolfgang dr.¹, Salamon Ferenc dr.², Góth Miklós dr., Kovács László dr., Szilágyi Géza dr. és Szabolcs István dr.

Haynal Imre Egészségtudományi Egyetem, Budapest, I. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Jákó János dr.)
Patológiai Intézet (igazgató: Magyar Éva dr.)²
Universität Hamburg, Institut für Fortpflanzungsforschung (igazgató: Höppner Wolfgang dr.)¹

Magyarországon először közölt MEN IIB (multiplex endokrin neoplasia) esetismertetése kapcsán a szerzők irodalmi adatok alapján összefoglalják a 80%-ban sporadikus, 20%-ban hereditár formákban jelentkező medullaris pajzsmirigy-carcinoma patogenezisét és korai felismerésének lehetőségeit. MEN IIB szindrómában a beteg pusztán megjelenése (marfanoid testalkat, vaskos ajkak, nyelven megjelenő ganglioneuromatosis) szinte önmagában elegendő a betegség felismeréséhez. A családtagok szűrésére, a gyorsan metastasist adó agresszív pajzsmirigy-carcinoma klinikai manifesztálódásának megelőzésére elengedhetetlen a genetikai szűrővizsgálatok elvégzése. A genetikai vizsgálat és a szükség szerint elvégzett preventív műtét költsége messze kisebb, mint a veszélyeztetett családtagok rendszeres, hagyományos biokémiai szűrésére, illetve a már manifeszt betegség kúrátív helyett sokszor már csak palliatív kezelése.

Kulcsszavak: multiplex endokrin neoplasia, medullaris pajzsmirigy-carcinoma, RET proto-onkogén

A 10. kromoszóma centromerikus régiójában elhelyezkedő RET proto-onkogén mutációja (2) okozta medullaris carcinoma (medullaris thyreoidea carcinoma = MTC) a pajzsmirigy neuroectodermális eredetű, kalcitonint termelő, valódi endokrin sejtjeinek (C-sejtek) tumora (13). A RET protoonkogén egy tirozin-kináz receptort kódol, amelynek ligandja a „glial derived neurotropic factor (GDNF)”. A GDNF egyes centrális és perifériás neuronok (pl. entericus), továbbá a vese fejlődésében vesz feltételezhetően részt (8).

A medullaris carcinoma az összes pajzsmirigy-carcinoma kb. 6%-át (5–10%) teszi ki, előfordulási gyakorisága földrajzi különbségeket mutat, de a nő/férfi arány egyforma (13). Becslések szerint – legalábbis jódgazdag területen – 70 klinikai vizsgálattal észlelt szoliter pajzsmirigy-göböl egy medullaris carcinoma (4).

Az MTC 80%-ban sporadikusan, 20%-ban hereditár formában – úgynevezett familiaris forma („csak” MTC) – és MEN IIA, ill. IIB szindrómák részeként jelentkezik. Az MTC mortalitása jelentős, a sporadikus formában a 10 éves túlélés 60%, a familiaris formákban ez ennél sokkal rosszabb (4).

Az alábbiakban ismertetett eset tudomásunk szerint az első magyarországi közölt MEN IIB szindróma.

Rövidítések: MEN IIB = multiplex endokrin neoplasia IIB; MTC = medullaris thyreoidea carcinoma; GDNF = glial derived neurotropic factor

Multiple endocrine adenomatosis IIB. The first Hungarian MEN IIB (multiplex endocrine neoplasia) syndrome is reported with the short summary of the literature about the pathogenesis and diagnosis of medullary thyroid carcinoma, presenting 80% in sporadic, 20% in hereditary form. The appearance of the patients alone (marfanoid stature, bulky lips, and ganglioneuromatosis of the tongue) may be almost enough for the presumption for the diagnosis of MEN IIB: For screening and preventing the clinical manifestation of the very aggressive medullary carcinoma in the relatives of the patient, the genetic screening is indispensable. The costs of the genetic screening and early treatment of the patients are much lower than the expenses of the traditional annual biochemical screening and the – delayed, often only supportive – treatment of the clinically manifested illness.

Key words: multiple endocrine adenomatosis, medullary thyroid carcinoma, RET proto-oncogene

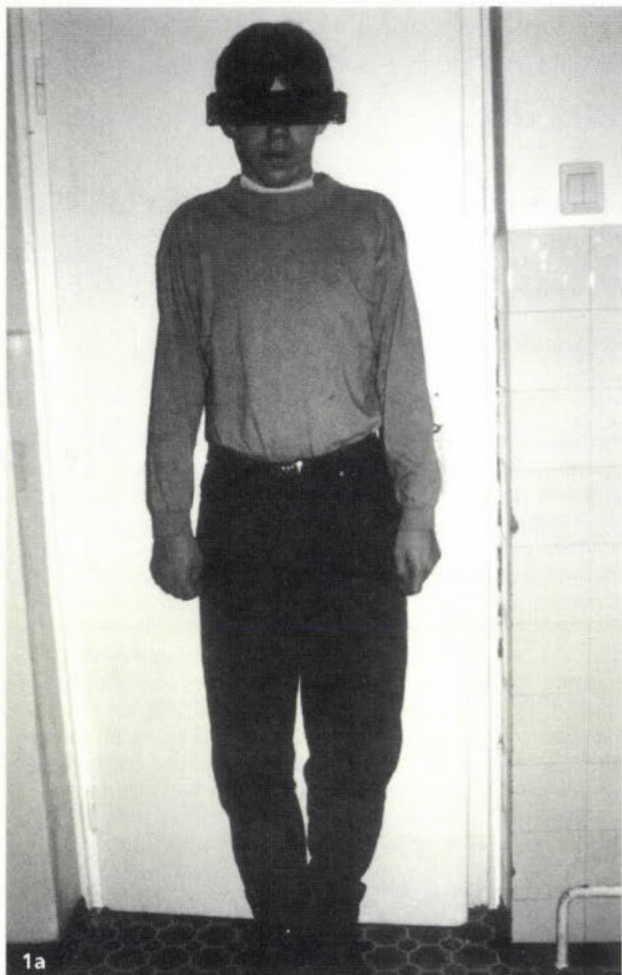
Esetismertetés

F. Z. anamnézisében gyermekkorban tonsillectomia, meningitissel szövődött parotitis epidemica szerepelnek. Hátfájás miatt vizsgálták 16 éves korában, m. Scheuermann-találtak. Megjelenése alapján (1. ábra) (1,82 m magasság, 57 kg-os testtömeg, duzzadt ajkak, széles száj, nyelven gyermekkor óta meglévő sárgás göböcskék, hosszú végtagok) acromegalia gyanúja merült fel, de azt a részletes hormonális vizsgálatok, sella MRI alapján kizárták.

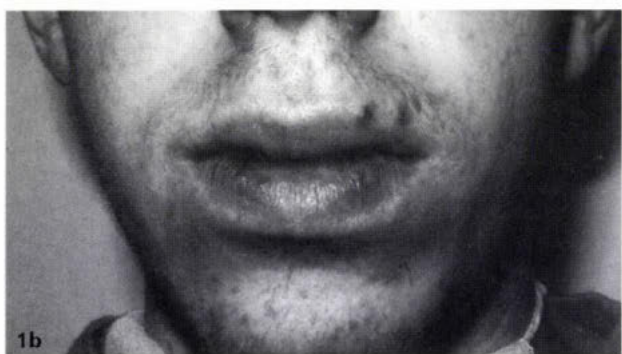
Két év elteltével a már 18 éves fiún hajszáritás közben édesanyja észlelte a pajzsmirigy jobb lebenyének, hirtelen nőtt, cseresznyéni, kemény tapintatú göbét. Kórházi felvételekor a jobb oldali m. sternocleidomastoideus előtt borsónyi kis nyirokcsomó is tapintható volt. Felvételkor a fiú elpanaszolta még, hogy néhány hónapja, hetente – kéthetente jelentkező, néhány napig tartó, spontán szűnő hasmenései vannak.

Az elvégzett pajzsmirigy UH-vizsgálat során nem megnagyobbodott pajzsmirigy jobb lebenyében egy 25 × 20 mm-es, echoszegény, szolid, hypervascularisált, kisebb cystosus területeket és apró meszesedést tartalmazó göb ábrázolódott. Technecium scintigráfia során a göb „hidegnek” bizonyult. Az aspirációs citológia neoplasia lehetőségét vetette fel. Pajzsmirigy-hormon-vizsgálatok euthyreosist igazoltak. Hasi UH során cholelithiasist találtak. A beteg testalkata, a nyelven észlelt eltérések, neoplasia gyanúját felvető pajzsmirigy göbe alapján MEN IIB diagnózisa merült fel, szérumban kalcitonin meghatározásra, genetikai vizsgálatra vérvétel történt.

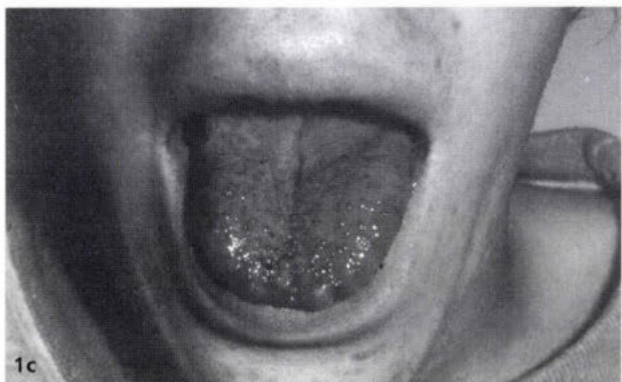
Totális thyreodectomia történt 1996 nyarán. A szövettan, a preoperatív szérumban kalcitonin érték (2200 pg/ml felett [normális 50 pg/ml-ig]), a szövettani vizsgálat és az immunhisztokémia medullaris pajzsmirigy-carcinómát igazolt (2. ábra), az eltávolított bal lebeny is tartalmazott egy 5 mm-es tumor



1a

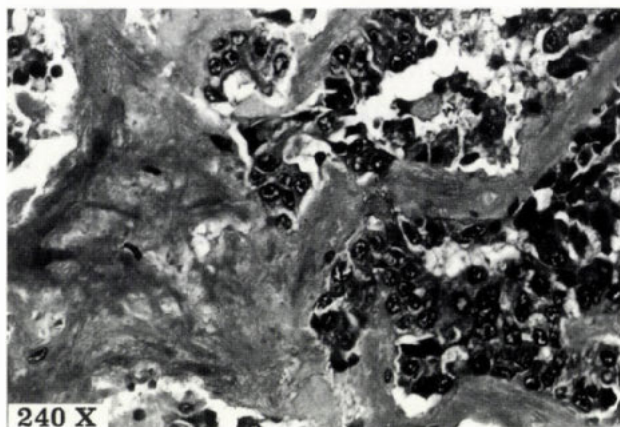


1b



1c

1. ábra: A MEN IIB szindrómára jellemző megjelenés: marfanoid testalkat (a), vaskos ajkak (b), a nyelven megjelenő ganglioneuromatosis (c)



2. ábra: Medulláris pajzsmirigy-carcinoma fénymikroszkópos képe. A daganatsejtek elrendeződése papillaris jellegű. A tumorsejtek változatos alakúak és nagyságúak, néhol orsószzerűen megnyúltak. Az interstitiumban egynemű, eosinophilen festődő anyag, amyloid rakódott le (HE). Immunhisztokémiai vizsgálattal a daganatsejtekben diffúz chromogranin és kalcitonin pozitivitást láttunk.

pozitív gócot. A műtét során a nyelv sárgás-göbös elváltozásából is kimetszés történt, melynek szövettani vizsgálata során mucosalis ganglion neuromatosisot írtak le.

A postoperatív szak tünet- és panaszmentesen zajlott, a preoperatív hasmenéssel panaszok megszűntek, a n. recurrens paresis, hypocalcaemia nem alakult ki. A még műtét előtt történt 24 órás vizelet vanillin-mandulasav, noradrenalin, adrenalin ürítés vizsgálat eredménye normálisnak bizonyult. L-thyroxin szubsztitúcióval a beteg otthonába távozott.

MEN IIB diagnózisa miatt biokémiai szűrés történt a beteg családtagjainál (édesanyjánál és 4 testvérénél), majd genetikai vizsgálat mindannyiuknál, továbbá egyik bátyja 1996-ban született kislányánál.

F. Z. postoperatív kalcitonin értéke csökkent, de emelkedett maradt (1011 pg/ml, ez pentagasztrinra 1626-ra emelkedett). A család összes többi tagjának szérumban kalcitonin értéke a normális határok között volt, pentagasztrinra szignifikáns emelkedés nem volt. A genetikai vizsgálat F. Z. esetében a RET-protonkogen 16-os exonjában lévő 918-as kodon ATG/ACG mutációját igazolta, melynek eredménye a metionin treoninra történő cseréje a fehérje ezen helyén. A család többi tagjában ez a mutáció nem volt kimutatható. A vizsgálat a ret proto-onkogen mutációs analízisével (DNS preparáció lymphocytából, polymeráz láncreakció, single stranded conformational polymorphism analyse, restrikciós emésztés, DNS szekvenálás) történt.

Az emelkedett postoperatív szérumban kalcitonin értékek, és a nyakon megjelenő tapintható nyirokcsomók miatt 1998 januárjában nyaki nyirokcsomó dissectio történt, az eltávolított nyirokcsomók szövettani vizsgálata multiplex metastasisokat igazolt. Szérumban Ca, P értékei, vizelet VMA, Na, ürítése, vérnyomása most is normális határok között volt. A reoperáció előtt néhány hónappal ismét jelentkeztek hasmenéssel tünetei, melyek a műtét után azonnal megszűntek.

Irodalmi áttekintés

A medullaris carcinoma sporadikus formájára jellemző, hogy a tumor unifocalis, 50–60 éves korban jelentkezik, a családi anamnézis negatív, a szövettani vizsgálat során egy gócot találnak, C-sejt hyperplasia nincsen (1, 2, 4, 13). A familiaris „csak MTC” forma is általában 50 év felett jelentkezik, bilaterális, multientrikus, leggyakrabban a felső lebenypólusokban helyezkedik el, és C-sejt hyperplasia előzi meg (1, 13).

A multiplex endokrin neoplasiák (= MEN) autoszom domináns öröklődésű betegségek, inkomplett penetranciával és variabilis expresszivitással. Két fő típusuk ismeretes: a jelen összefoglalónak tárgyát nem képező MEN I (ppp: pituitaer, parathyreoidea, pancreas neoplasia együttes előfordulása) és a MEN II, amelynek időben elsőként jelentkező eltérése a MTC. A későbbiekben ehhez MEN IIA-ban az esetek 10–50%-ában phaeochromocytoma, 10–20%-ában hyperparathyreosis, MEN IIB 10–50%-ában phaeochromocytoma, ritkán hyperparathyreosis, és az esetek 100%-ában ganglioneuromatosis társulhat. A MEN IIA első tünetei 20 éves kor alatt, a MEN IIB tünetei 10 éves kor alatt jelentkeznek MTC képében (8, 12).

A MTC-t jellemző klinikai tünetek az első észleléskor: az esetek 82%-ában már tapintható kemény pajzsmirigygöb leggyakrabban a lebenyek felső pólusában, az esetek 34%-ában már van kóros nyirokcsomó a nyakon, de lehet metastasis a mediastinumban, tüdőben, májban, csontban és a bőrben is. Az MTC-ben szenvedő betegek 28%-a panaszkodik erős hasmenésről, 25% pedig „flush”-t (hirtelen meleg kipirulás) észlel gyakran. Egyesek szerint fiatal betegen észlelt szoliter pajzsmirigygöb és hasmenéses panaszok esetén mindig ki kell zárni MTC lehetőségét (4, 8, 12). A hasmenés patogenezise nem tisztázott, háttérben a RET mutáció talaján gyakran kialakuló enteralis ganglioneuromatosis, illetve a medullaris carcinoma által termelt egyéb anyagok egyaránt állhatnak (14).

A medullaris carcinoma neuroectodermális endokrin sejtjei számos anyagot képesek szecernálni a kalcitoninon kívül is: kalcitonin géntermékek (katalcalcin, calcitonin gen related peptid – ez utóbbinak tulajdonítják a flush-t, lévén erős vasodilatator), ACTH, CRH, CEA, amyloid, prosztaglandinok, szomatosztatin (rendorfin, leu enkefalin, bombesin... stb.) (1, 8, 13).

A klinikai vizsgálat során felmerülő gyanút biokémiai szűrővizsgálatokkal lehet megerősíteni. Önmagában az alap szérumban kalcitonin szint kórjelző lehet, ha emelkedett értékű (normális 50 pg/ml alatt). Emelkedett kalcitonin szint ritkán, de előfordulhat tüdő-, mammarcarcinomákban, carcinoid szindrómában, Zollinger-Ellison-szindrómában, veseelégtelenségben, emelkedett gasztrin és glukagon szintekkel járó állapotokban. Mikroszkópos medullaris carcinoma, C-sejt hyperplasia gyanúja esetén stimulációs tesztekkel kell végezni, a leggyakrabban végzett a pentagasztrin teszt, ill. alternatívája a kalcium teszt. A pentagasztrin teszt során 0,5 g/ttkg pentagasztrint fiziológiás sóval 1 ml-re hígítva adnak be 10 másodperc alatt iv. bólusban, majd vérvétel történik a 0., 2,5., 10., 15. percben, de takarékoságból elegendő a 0,5., 10. perces vérvétel is. Normálisan a szérumban kalcitonin érték emelkedésének nem szabad meghaladnia a kiindulási érték 1,5–2 szeresét. A pentagasztrin teszt során mellékhatások, úgy mint substernalis diszkomfortérzés, hasi görcsök, hányinger, fordulhatnak elő.

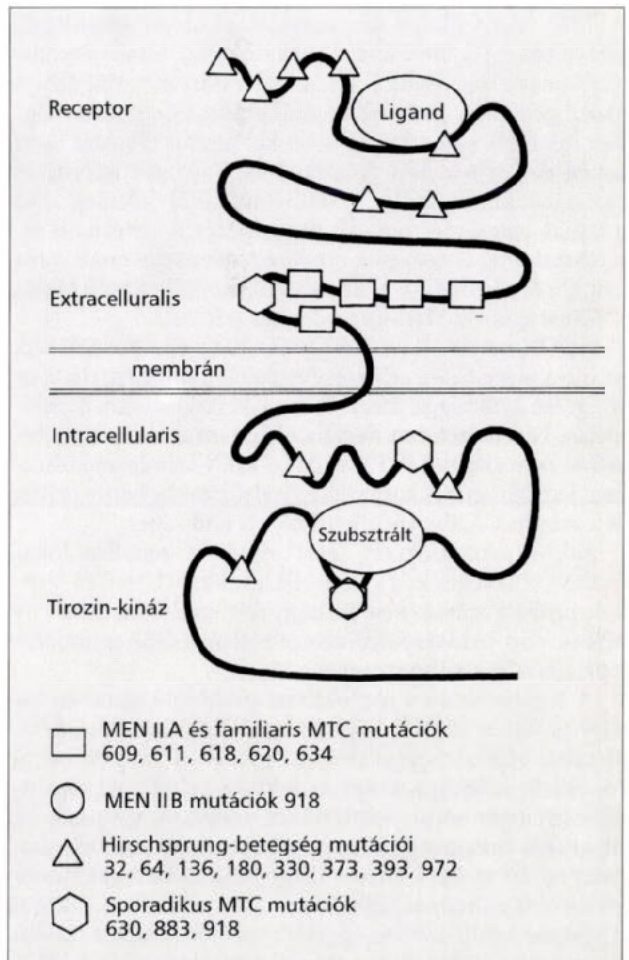
A kalcium teszt során 2–3 mg/ttkg kalciumot adnak be infúzióban 10 perc alatt, közben vért vesznek a 0., 3., 10. percben kalcitonin meghatározásra.

Biokémiai szűrésre alkalmazható még a szérumban CEA (carcinoembryonális antigén) meghatározása is, amely MTC-ben emelkedett értékű, de nem olyan specifikus, mint a kalcitonin (1, 8, 13).

A pentagasztrin teszt nem tökéletesen megbízható, határérték esetén döntési nehézséget jelent, és az irodalomban legalább 18 olyan gyermeket ismertettek, akiknél abnormalis volt a pentagasztrin teszt és nem volt RET-proto-oncogen mutációjuk. Ugyanakkor leírtak olyan 6 éves gyermeket is, akiben az első abnormalis pentagasztrin teszt eredménye mellett mikroszkópos MTC-t találtak, de már nyirokcsomó metastasisal. A pentagasztrin teszt drága, munkabér és egyéb költségek figyelembevételével kb. 12 000 Ft esetenként (4, 10, 11)!

Ma már ismert, hogy a MTC genetikai betegség, a 10. kromoszóma centromerikus régiójában lévő, transzmembrán elhelyezkedésű tirozin-kináz receptort kódoló RET-proto-oncogen mutációi okozzák. A hereditaer körképekben csírasejtes, a sporadikus formában szomatikus mutációról van szó. A különböző MTC-kat okozó mutációk csoportosíthatóak, így a MEN IIA-ra és a familiáris „csak” MTC-re jellemző pontmutációk a 10-es (codon 609, 611, 618, 620, ...) és 11-es exonokon (codon 634...) helyezkednek el. A MEN IIB-t és az egyes sporadikus MTC-ket okozó mutációk a 16-os exonon (codon 918) vannak (2, 8, 12) (3. ábra).

A betegség jelenléte legbiztosabban genetikai szűréssel igazolható. Kétféle módszer terjedt el, a kettő együttes alkalmazása valószínűleg kizárja a tévedés lehetőségét.



3. ábra: A RET-proto-oncogen vázlatja, a MEN IIA-t, IIB-t, familiáris MTC-t, Hirschsprung-betegséget, sporadikus MTC-t okozó mutációival

A linkage analízishez DNS szükséges legalább kettő, biztosan a betegségben szenvedő családtagtól, ez származhat műtét során eltávolított szövetből vagy paraffinba ágyazott szövetmetszetből, ill. egyszerűen csak perifériás vérből. Eddig még ismeretlen mutáció keresése esetén is használható, lényege hogy restriktív fragmens analízissel különbözõ, a RET-génhez közel esõ marker gének elõfordulását vizsgálják, éppen azért a vizsgálatot a meiotikus rekombináció zavarhatja.

A mutációs analízissel ismert mutációt tudnak kimutatni, a vizsgált személy egyedül elegendõ a diagnózishoz, genetikus rekombináció a vizsgálatot nem zavarja, és ugyanúgy mint az elõbbinél, mûtéti anyagból, paraffinos metszetből és perifériás vérből egyaránt elvégezhetõ (8).

Az egyetlen terápiás lehetőség MTC-ben a korai diagnózis és a totalis thyreoidectomia. Mûtét elõtt lehetetlen kizárni a bilaterális manifesztációt, akár sporadikus, akár hereditaer formáról van szó. Az eddig ismert legfiatalabb MEN IIA beteg manifeszt MTC-vel 2,7 éves volt, MEN IIB-ben pedig 6 hónapos volt. Már 5 mm-es primer tumor esetében is lehet nyirokcsomó-metasztasis, ezért a totalis thyreoidectomia mellett a centralis nyaki compartmentben (a két m. sternocleidomastoideus közé esõ terület) lymphadenectomiát is javasolnak. Hereditaer MTC-ben, ha a nyakon metasztatikus nyirokcsomót találnak a lymphadenomectomia kiterjesztése szükséges a lateralis compartmentre (m. sternocleidomastoideusoktól lateralis esõ nyaki területek) és a felsõ mediastinumra is (3).

MEN IIA-t okozó génmutációt hordozó gyermekek esetén már 2-3 éves korban javasolják a totalis thyreoidectomia elvégzését, a sokkal agresszívebb MN IIB-tõ okozó génmutációt hordozóknál, amint a diagnózis megvan, operálni kell, akár egy éves kor alatt is (7). Már ilyen korán a C-sejtek hyperplasiája, vagy invazív microcarcinomája kimutatható. A mûtéten kívül jelenleg más terápiás lehetőség nem áll rendelkezésre, externalis irradiációt nem javasolnak eredménytelensége miatt, vannak kevés eredménnyel kecsegtetõ próbálkozások MIBG ¹³¹I (metajódo-benzil-guanidin), kezeléssel.

A MTC mûtéti eltávolítása után a betegeket követni kell: recidiva megelõzése céljából évenkénti pentagasztrin teszt elvégzése szükséges. Ha 3-5 éven keresztül ennek eredménye következetesen negatív, akkor ismétlése a továbbiakban nem szükséges. Ha az MTC MEN szindróma részeként jelentkezett, akkor évente vizelet catecholamin ürítés, és a szérum CA, P-szint ellenõrzése is szükséges.

Kóros pentagasztrin teszt esetén a recidiva lokalizálása szükséges képalkotó eljárásokkal (UH, CT). Vannak próbálkozások kisebb-nagyobb eredményekkel ¹³¹I MIBG, ¹¹¹In-pentetrid, illetve jelzett anti-CEA monoklonális antitest alkalmazásával is (7, 8).

A legnehezebben megoldható probléma azonban továbbra is a korai diagnózis felállításának kérdése. Minden göbös struma esetén kalcitonin szintet mérni rendkívül költséges, ezért nem kivitelezhetõ. Az aspirációs citológia során felmerülhet neoplasia gyanúja, de diagnózis biztonsággal nem adható. A szövettani vizsgálat során az MTC biztos diagnózisa csak a kalcitonin immunhisztokémiai kimutatásával mondható ki. A korai diagnózis felállításában egyelõre vezetõ szerepe a családi anamnézisnek és klinikai tüneteknek vannak (1). A MEN IIA, IIB és familiaris MTC terápiájában a lényeges elõrehaladás a genetikai szûrõvizsgálat, amely a klinikai MTC prevencióját teszi lehetővé.

Már felismert betegség esetén a családtagok genetikai szûrését nemcsak a racionális orvosi gondolkodás, hanem a költségvonzatok is indokolják. Az Egyesült Államokból származó adatok szerint genetikai szûrés esetén (ez az indikátor személynél a genetikai diagnózis felállítását, és a családtagok szûrését jelenti) kb. 3000 \$-t jelent, ezzel szemben a biokémiai szûrés (indikátor diagnosztizálás és a rokonság évenkénti rendszeres szûrése 4 éves kortól 30 éves korig) kb. 20 000\$. Höppner laboratóriumában MTC-ben szenvedõ család egy tagjának szûrõvizsgálata 201,50 DM (ismeretlen mutáció esetén), már ismert mutáció esetén a mutáció gyakoriságától függõen 71-145 DM személyenként. Ennél jóval nagyobb az az összeg, amibe a késõn diagnosztizált esetek palliatív kezelése és hospitalizációja kerül (6, 7, 8). Ezért szükséges lenne a genetikai vizsgálat OEP finanszírozása.

A fentiekbõl következõen: a medullaris carcinoma ritka betegség, korai diagnózisa nehéz, mindig gondolni kell rá fiatal korban jelentkezõ göbös struma és családi anamnézis esetén. MEN IIB szindrómás esetünket azért tartottuk fontosnak ismertetni, kiemelve azt a többi MTC forma közül, mert a medullaris carcinoma azon típusát képviseli, amelynek ránézéssel történõ diagnózisa egyszerű klinikai vizsgálat során felvethetõ. Ugyan elõfordulása ritka, de a marfanoid testalkat, vaskos ajkak, nyelven megjelenõ ganglioneuromatosis, pajzsmirigy-göb együttes jelentkezése szinte elegendõnek mondható a diagnózis felállításához. Felismerése elengedhetetlenül fontos a betegség rendkívül agresszív természete, korai metasztázis képzõdés veszélye miatt. Az egyetlen terápiás lehetőség a korai diagnózis és a pajzsmirigy teljes eltávolítása.

IRODALOM: 1. deGroot, L. J.: Endocrinology. Saunders, 3th Edition, 1995, 885-871. old. 2832-2846. old. - 2. Donis-Keller, H.: The RET proto-oncogene and cancer. J. Intern. Med., 1995, 238, 319-325. - 3. Dralle, H., Scheumann, G., Proye, C. és mtsai: The value of lymph node dissection in hereditary medullary thyroid carcinoma: a retrospective. European, multicentre study. J. Intern. Med., 1995, 238, 357-361. - 4. Dunn, J. T.: Editorial: When is a Thyroid nodule a Sporadic Medullary Carcinoma? J. Clin. Endocrin. Metab., 1994, 78, 824-825. - 5. Frank-Raue, K., Bihl, H., Dörr, U. és mtsai: Somatostatin receptor imaging in persistent medullary thyroid carcinoma. Clin. Endocrinol., 1995, 42, 31-37. - 6. Gagel, R. F., Cote, G. J., Martins, M., J. G. és mtsai: Clinical use of molecular information in the management of multiple endocrine neoplasia type 2A. J. Intern. Med., 1995, 238, 333-341. - 7. Gimm, O., Dralle, H.: Diagnosis and therapy of sporadic and familial medullary thyroid carcinoma. Onkolog, 1997, 3, 32-37. - 8. Heshmati, H. H., Hofbauer, L. C.: Multiple endocrine neoplasia type 2: recent progress in diagnosis and management. Europ. J. Endocrinol., 1997, 137, 572-578. - 9. Nagy E., Mezõsi E., Leövey A.: A pajzsmirigy betegségeinek molekuláris biológiája. Orv. Hetil., 1996, 137, 563-568. - 10. Rieu, M., Lame, M. C., Richard, A. és mtsai: Prevalence of sporadic medullary thyroid carcinoma: the importance of routine measurement of serum calcitonin in the diagnostic evaluation of thyroid nodule. Clin. Endocrinol (Oxford), 1995, 42, 453-460. - 11. Scheppard, M. C.: Should serum calcitonin be measured routinely in all patients with thyroid disease? Clinical Endocrinology, 1995, 42, 451-452. - 12. Vasen, H. F. A.: The natural course of multiple endocrine neoplasia IIB. Arch. Intern. Med., 1995, 152, 1250-1252. - 13. Wilson & Foster: Williams Textbook of Endocrinology. Saunders 8th Edition, 1992, 467-475 old., 1537-1549. old. - 14. Romeo, G., Ceccherini, I., Celli, J. és mtsai: Association of multiple endocrine neoplasia type 2 and Hirschprung disease. J. Intern. Med., 1998, 243, 515-520.

(Dohán Orsolya dr., Budapest, Pf. 112. 1389)

Fragilis X szindróma szűrésére alkalmas molekuláris biológiai (PCR) eljárás

Kovács Erika¹, Morava Éva dr.^{1,2}, Nádas Edit dr.^{2,3}, Czako Márta¹, Melegh Béla dr.^{1,2,3}
és Kosztolányi György dr.^{1,2}

Magyar Tudományos Akadémia, Pécsi Orvostudományi Egyetem Klinikai Genetikai Tanszéki Kutatócsoport, Pécs (vezető: Méhes Károly dr.)¹

Pécsi Orvostudományi Egyetem Orvosi Genetikai és Gyermekfejlődéstani Intézet (igazgató: Kosztolányi György dr.)²
Pécsi Orvostudományi Egyetem, Gyermekklinika (igazgató: Soltész Gyula dr.)³

A fragilis X szindróma a leggyakoribb öröklődő szellemi retardáció. A betegség oka a fragilis X szellemi retardáció gén első exonján az ismétlődő CGG bázishármasok megszorozódása. Tanulmányukban egy polimeráz láncreakcióra alapuló módszert használtak, amely a férfibetegekben meglévő teljes mutáció kimutatására alkalmas. Az alkalmazott körülményeknek megfelelően teljes mutációban amplifikátumot nem kaptak. Belső kontrollt használtak a polimorf régiótól 147 kilobázisra distálisan elhelyezkedő CG gazdag régióban. A sávokat poliakrilamid gélen ezüstözéssel tették láthatóvá. Az 57 tanulmányozott egyén közül molekuláris diagnosztika 38 férfin és 16 nőn történt. Fragilis X szindróma gyanújával 26 férfit vizsgáltak, és a 9 citogenetikailag is kórosnak diagnosztizált esetben nem detektáltak az 500 kilobázis nagyságú tartományban amplifikátumot. Egy, a citogenetikai lelet alapján betegnek talált egyénben a molekuláris lelet negatív volt, amely alapján egy más mutáció lehetősége merül fel. A 12 kontroll férfi molekuláris lelete negatív volt. A 16 nő eredményei nem voltak egyértelműek. Ezt a magas specificitású és érzékenységű módszert tehát fragilis X szindrómára gyanús férfiak szűrésére javasolják.

Kulcsszavak: molekuláris diagnosztika, fragilis X szindróma, polimeráz láncreakció, szűrés

A molecular screening test for fragile X syndrome. Fragile X syndrome is the most common inherited form of familial mental retardation. It is caused by an expanded CGG repeat in the first exon of the fragile X mental retardation gene. A polymerase chain reaction based technique was used for the identification of full mutations among men. According to our conditions full mutations failed to amplify. An internal control was used at a CG rich region 147 bp upstream of the polymorphic region. The bands were visualised on silver stained polyacrylamide gels. From the 57 individuals studied molecular analysis was performed on 38 males and 16 females. From the 26 males with suspected fragile X syndrome 9 males resulted in no amplification of the 500 kb product, all having a positive cytogenetic result for fragile X syndrome. One cytogenetically positive male had normal results by molecular studies suggesting a different mutation. All control males had normal results. The results on the 16 females studied were inconclusive. We suggest that our method is highly sensitive and specific for screening males for fragile X syndrome.

Key words: molecular studies, fragile X syndrome, polymerase chain reaction, screening

A fragilis X szindróma az egyik leggyakoribb mentális retardációval járó genetikai rendellenesség. Az elmúlt néhány év vizsgálatai alapján a betegség prevalenciája 1 : 4400 és 1 : 6300 közé tehető (1, 12). Általános tapasztalat ezzel szemben, hogy a diagnosztizált esetek száma ennél kisebb. Ennek fő oka abban rejlik, hogy a szindróma diagnosztizálása a klinikai kép alapján nehézségekbe ütközik. A betegségekre jellemző tünetek, mint a hosszú, megnyúlt arc, előreálló állkapocs és homlok, elálló, nagy fülek, továbbá a macroorchidismus, fejlődési elmaradottság és viselkedéssel zavarok változó mértékben jelentkeznek, s a mentális retardáció súlyossága is széles határok közt változik (13, 19). A családi halmozódás segít ugyan a gyanú felkeltésében, de így az izolált esetek nem kerülnek felismerésre.

A fragilis X szindróma diagnosztizálására a betegség genetikai hátterének felfedezéséig citogenetikai módszerek álltak rendelkezésre. A speciális körülmények között tenyésztett lymphocyták mitózisaiban az X-kromoszóma q27 régiójának törékenysége észlelhető. Ennek vizsgálata azonban nem ad mindig megbízható diagnózist, a preparátumok elkészítése időigényes, bonyolult,

szűrővizsgálatként nem jöhet szóba, s a hordozók kimutatására alkalmatlan.

A szindróma klinikai megjelenésével, citogenetikai sajátosságaival, a diagnosztizálás nehézségeivel az elmúlt években hazánkban is több munkacsoport foglalkozott (2, 10, 11, 15, 18).

A fragilis X-szindrómához vezető mutáció pontos természetének feltárása jelentős előrelépést eredményezett a diagnosztikában (8, 14, 17). A betegség genomikus hátterében az áll, hogy az X-kromoszóma q karján, a 27,3 régióban (az *fmr1* génen) található egy CGG bázis-tripletekből álló, tandemszerűen ismétlődő, hosszabb-rövidebb DNS szakasz. Az esetek többségében a fragilis X-szindróma megjelenésének oka, hogy ez a régió instabillá válik (5) és meghosszabbodik. Az expansió mértékétől függ a betegség súlyossága (13, 19).

Normális esetben a CGG bázishármas egy allélnél 6–50-szer van jelen. Fragilis X betegségben szenvedő egyénekben ez az ismétlődésszám kb. 230–1000, és van egy köztes – ún. premutációs állapot, amikor az ismétlődések száma 50–230. A molekuláris adottságokból fakad, hogy vannak normális hordozó férfiak (normal trans-

mitting males, NTM), akik ugyan nem betegek, de instabil, premutációt hordozó alléljük lánygyermekükre örökítve azokban tovább expandálódhat, így unokájuk beteg lehet (4).

Az *fmr1* gén szekvenciájának, ill. a mutáció természetének megismerése lehetőséget teremtett arra, hogy a diagnosztikus módszerek közé molekuláris biológiai eljárásokat is bevonjunk (3, 6, 7, 16, 22). Irodalmi adatok alapján (9) beállítottunk egy módszert, amely alkalmas arra, hogy – polimeráz láncreakció (PCR) segítségével – férfiakban kizárjuk a szindrómára jellemző elő- vagy teljes mutáció jelenlétét. Közleményünkben a módszerrel szerzett kezdeti tapasztalatainkról számolunk be.

Anyag és módszer

Módszerünkkel ez ideig összesen 55 egyén vizsgálatát végeztük el. Fragilis X-szindrómára utaló fenotípus vagy a családban előforduló, bizonyított fragilis X szindróma miatt 37 egyén vizsgálatára került sor, közülük 24 férfi és 13 nő volt. Kontrollként 12 férfi és 5 nő mintáját használtuk, akikben a fragilis X-szindróma gyanúja nagy biztonsággal kizárható volt a fenotípus alapján. Egy esetben került sor chorionminta vizsgálatára egy potenciálisan hordozó nő terhességében.

Perifériás vérből DNS-t izoláltunk, koncentráció-mérés után 40 ng/μl-re hígítottuk, ezt használtuk a PCR reakcióhoz. Egy esetben chorionmintából történt a 8 DNS-izolálás, az így kapott DNS koncentrációját szintén 40 ng/μl-re állítottuk be.

A polimeráz láncreakció kivitelezése MJR PTC-150 típusú készüléken történt.

A laboratóriumunkban beállított PCR-hoz három primert használtunk (1. ábra). Az eljárás lényege, hogy a primerpárok azt a szakaszt fogják közre, ahol a triplet ismétlődések találhatóak, ebből következően a kapott termékek is különböző hosszúságúak lesznek. Normál esetben 488–632 bázispár nagyságú PCR terméket kapunk. A premutációs amplifikátum kb. 635–1070 bázispár nagyságú, míg teljes mutációkor terméket nem kapunk.

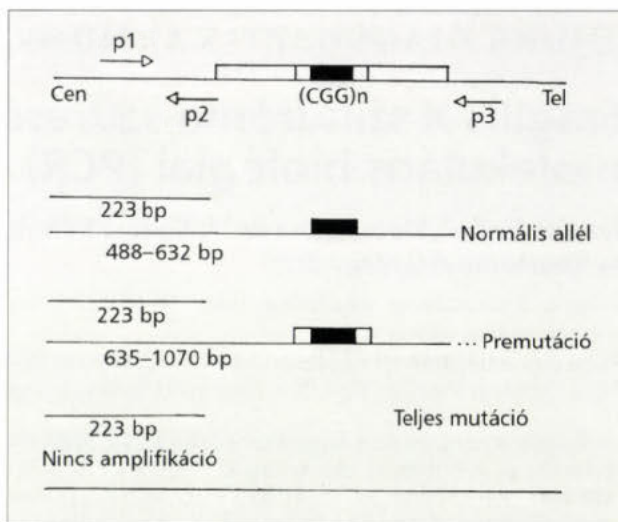
A csövekbe a következő elegyet mértük össze, 50 μl végtérfogatra: 1 × PCR puffer (50 mM KCl; 10 mM Tris-HCl; 0,1% Triton X-100); 1 mM MgCl₂; 10% dimetil-szulfoxid; 200 μM dATP, dCTP, dTTP nukleotidok mindegyikéből; 50 μM dGTP; 150 μM 7-deaza-dGTP; 0,08 μM Eag-L (p₂) primer; 0,3 μM Eag-U (p₁) primer; 0,2 μM f (p₃) primer. A reakcióelegyet 1 csepp ásványi olajjal fedtük. A 40 ng/μl koncentrációjú DNS-ből 2 μl-t adtunk a keverékhez.

A PCR „hot-start” technikával indult, azaz közvetlenül 10 perc 98 °C denaturáció és 5 perc 72 °C inkubálás után adtuk az elegyhez a 2 egység Taq polimerázt. A PCR program a következő volt: 40 cikluson át 90 mp denaturálás 94 °C-on, 60 mp primer kötődés 65 °C-on és 2 perc extenzió 72 °C-on, melyet 10 perc végső extenzió követett. Minden vizsgálatot legalább kétszer elvégeztünk. A detektálás 2%-os agaróz gélelektroforézissel, etidium-bromidos festéssel történt, az amplifikátumokról fotó készült (2. ábra).

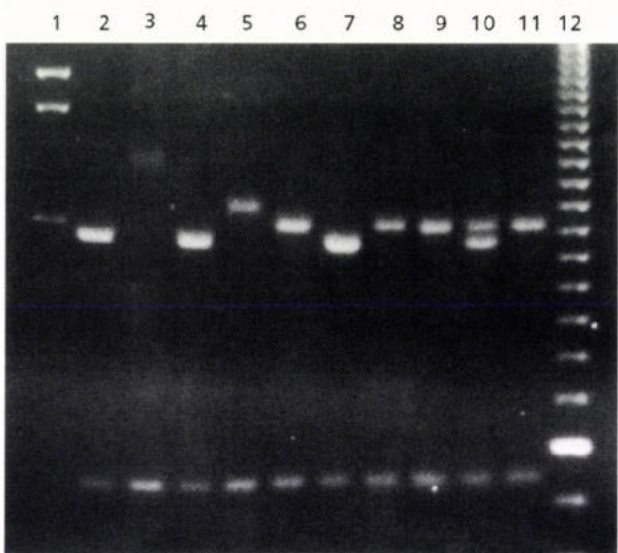
Eredmények

A PCR tesztelése céljából a kapott eredményeket a citogenetikai lelettel vetettük össze. Férfiakra vonatkozó eredményeinket az 1. táblázat mutatja.

A 26 beteg közül 17 férfi vizsgálata eredményezett normális allélra jellemző PCR terméket, míg 9 esetben nem kaptunk amplifikátumot, ami rendszerünkben fragilis X-szindrómára utaló leletként értékelhető. Mind a 9 esetben pozitív volt a citogenetikai lelet is. A citogenetikai diagnózis és a PCR lelet között egy esetben találtunk



1. ábra: Primerek (p₁, p₂, p₃) kötődése az *fmr1* génen. A p₁ és p₂ primerpár 223 bp hosszúságú terméke belső kontrollként szolgál. A p₁ és p₃ kötődési helyei közti távolság, s így az amplifikátum hosszúsága attól függ, hogy milyen számban ismétlődik a CGG bázishármas



2. ábra: A PCR termékek elektroforetikus képe, 2% agaróz gélen futtatva. 1. egészséges férfi; 2. egészséges nő; 3. valószínűsíthető fragilis X szindrómás férfi; 4. Chorionmintából készült amplifikátum (egészséges magzatra utal)

eltérést: fenotípusa és a kromoszóma vizsgálat alapján fragilis X-szindrómásnak tartott egyénből kapott amplifikátum normál tartományba eső CGG ismétlődésszámot mutatott. Ez esetben valószínűsíthető, hogy a szindrómát más típusú mutáció okozza, esetleg a triplet ismétlődésszám-növekedés egy másik helyen (pl. FRAXE) található (21, 19). További vizsgálatát a jövőben tervezzük.

A 16 vizsgált nőből (kromoszóma vizsgálat egyikőjükénél sem készült) 5 volt obligát hordozó. Mind az öt vizsgálata csak egy PCR terméket eredményezett. A 6 potenciális hordozó közül csak egy nőben volt kimutatható a

1. táblázat: PCR módszer és citogenetikai eredmények összevetése fragilis X szindrómára gyanús férfiak esetében

| Fenotípus | Vizsgált egyének száma (férfiak) | Citogenetikailag fragilis X pozitív | PCR fragilis X-re utal, amplifikáció nincs |
|-----------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|--|
| Fragilis X gyanús férfiak | 26 | 10/26 ¹ | 9/26 |
| Egészséges kontroll férfiak | 12 | * | 0/12 |

PCR: polimeráz láncreakció

*: Citogenetikai vizsgálat nem történt

¹: Egy esetben a vizsgálat sikertelen volt

két, normális tartományba eső allél, a többi 5-ben a hordozást nem lehetett kizárni. Az 5 kontroll nő között szintén csak egy esetben láttunk két jól elkülöníthető normális allélt. A módszer segítségével egy alkalommal – előzetes nemmeghatározás után – 12 hetes magzatnál praenatalis diagnosztikát végeztünk, aminek alapján a fiú magzatban a fragilis X-szindrómát ki lehetett zárni.

Megbeszélés

A fragilis X-szindróma klinikai gyanújának gyors laboratóriumi alátámasztására vagy elvetésére szolgáló PCR módszerrel szerzett kezdeti tapasztalataink kedvezők. A citogenetikai vizsgálathoz viszonyítva egyszer sem kaptunk a szindrómára utaló téves pozitívítást. A PCR termék megjelenése tehát jó megbízhatósággal kizárhatóvá teszi a felmerült klinikai gyanút. A teszt gyorsabb, egyszerűbb és olcsóbb, mint a citogenetikai vizsgálat, az eredmények jól reprodukálhatók.

Figyelemre méltó ugyanakkor, hogy egy esetben a pozitív citogenetikai lelet és típusos klinikai kép normális tartományba eső PCR termék megjelenésével társult. Ennek az eltérésnek a magyarázata egyelőre nem ismert, annyi következtetés azonban mindenképpen levonható, hogy – egybehangzóan az irodalmi utalásokkal – a fragilis X-szindróma végső és megbízható diagnosztizására a PCR önmagában nem elég, s még a Southern hibridizáció bevonása esetén is célszerű és tanácsos a citogenetikai vizsgálat elvégzése.

Eddigi tapasztalatunk szerint a bemutatott teszt nem alkalmas a női hordozóság vizsgálatára. Noha az obligát hordozók egyikében sem mutatkozott téves, normális állapotra utaló lelet, a kontroll egyének vizsgálata azt mutatja, hogy a két normális tartományú allél nem mindig különíthető el jól. A női heterozigótaság, premutáció biztos megállapítására ugyancsak elkerülhetetlen a Southern hibridizáció.

Ugyanakkor adott esetben – ahogy az egyik családkunk vizsgálata is bizonyítja – praenatalis diagnosztikában is értékes információhoz segíthet a PCR. A potenciálisan hordozó terhes asszonyban észlelt két normális allél és a fiúmagzatban talált normális allél kizárhatóvá tette a szindrómát.

Összefoglalóan megállapítható, hogy noha a fragilis X-szindróma laboratóriumi diagnosztizálásához a

Southern hibridizáció és a kromoszóma vizsgálat nem nélkülözhető, a bemutatott PCR módszer alkalmazható a fragilis X-szindróma gyors szűrővizsgálatára, és a mentális retardáció diagnosztikájával foglalkozó szakemberek számára az első tesztvizsgálatok közé ajánljuk.

Köszönetnyilvánítás: A munka részben a T020614 sz. OTKA és az 1261/1997 sz. FKFP pályázat támogatásával készült. Köszönetet nyilvánítok dr. Keszei Károlynak, és dr. Bajnóczky Katalinnak a citogenetikailag már diagnosztizált fragilis X pozitív esetekért.

IRODALOM: 1. Arvio, M., Peippo, M.: Applicability of a checklist for clinical screening of the fragile X syndrome. *Clin. Genet.*, 1997, 52, 211–215. – 2. Balogh E., Oláh É., Nagy A. és mtsai: Fragilis-X-szindróma. *Gyermekgyógy.*, 1994, 45, 19–26. – 3. Brown, W. T., Houck, G. E., Jeziorowska, A. és mtsai: Rapid fragile X carrier screening and prenatal diagnosis using a non-radioactive PCR test. *JAMA*, 1993, 270, 1569–1575. – 4. Caskey, C. G., Pizzuti, A., Fu, Ying-Hui és mtsai: Triplet repeat mutations in human disease. *Science*, 1992, 256, 784–789. – 5. Eichler, E. E., Holden, J. J. A., Popovich, B. W. és mtsai: Length of uninterrupted CGG repeats determines instability in the FMR1 gene. *Nature Genetics*, 1994, 8, 88–94. – 6. El-Aleem, A. A., Böhm, I., Temtamy, S. és mtsai: Direct molecular analysis of the fragile X syndrome in a sample of Egyptian and German patients using non-radioactive PCR and Southern blot followed by chemiluminescent detection. *Hum. Genet.*, 1995, 96, 577–584. – 7. Erster, S. H., Brown, W., Goonewardena, P. és mtsai: Polymerase chain reaction analysis of fragile X mutations. *Hum. Genet.*, 1992, 90, 55–61. – 8. Fu, Ying-Hui, Kuhl, D. P. A., Pizzuti, A. és mtsai: Variation of the CGG repeat at the fragile X site results in genetic instability: resolution of the Sherman paradox. *Cell*, 1991, 67, 1047–1058. – 9. Haddad, L. A., Mingroni-Netto, R. C., Vianna-Morgante, A. M. és mtsai: A PCR-based test suitable for screening for fragile X syndrome among mentally retarded males. *Hum. Genet.*, 1996, 97, 808–812. – 10. Kiss P., Osztovcics, M., Imrei J.: Az X kromoszóma törékenységgel járó mentális retardáció. *Magyar Ped.*, 1982, 16, 521–525. – 11. Kosztolányi, Gy.: A fragilis X szindróma molekuláris patológiája. *Gyermekgyógy.*, 1994, 45, 3–4. – 12. Morton, J. E., Bunde, S., Webb, T. P. és mtsai: Fragile X syndrome is less common than previously estimated. *Am. J. Hum. Genet.*, 1997, 61, 660–667. – 13. Nakahori, Y., Knight, S. J. L., Holland, J. és mtsai: Molecular heterogeneity of the fragile X syndrome. *Nucleic Acids Research*, 1991, 19, 4355–4359. – 14. Oberlé, I., Rousseau, F., Heitz, D. és mtsai: Instability of a 550-Base Pair DNA Segment and Abnormal Methylation in Fragile X syndrome. *Science*, 1991, 252, 1097–1102. – 15. Osztovcics M.: Citogenetikai szűrővizsgálat értelmi fogyatékos fiúk között Fra(Xq) szindróma felderítésére. *Magy. Ped.*, 1988, 22, 201–203. – 16. *Policy statement:* American College of Medical Genetics, Fragile X Syndrome: Diagnostic and carrier testing. *American Journal of Medical Genetics*, 1994, 53, 380–381. – 17. Sutherland, G. R., Gedeon, A., Kornman, L. és mtsai: Prenatal diagnosis of fragile X syndrome by direct detection of the unstable DNA sequence. *The New England Journal of Medicine*, 1991, 325, 1720–1722. – 18. Szakmáry É., Tomsits E., Vass M. és mtsai: Ötven középsúlyos és súlyos nem specifikus értelmi fogyatékos X-kromoszóma törékenységgének gyakorisága. *Orv. Hetil.*, 1984, 125, 1195–1199. – 19. Yu, S., Pritchard, M., Kremer, E. és mtsai: Fragile X genotype characterized by an unstable region of DNA. *Science*, 1991, 252, 1179–1181. – 20. De Vries, B. B., van der Ouweland, A. M., Mohkamsing, S. és mtsai: Screening and diagnosis for the fragile X syndrome among the mentally retarded: an epidemiological and psychological survey. Collaborative Fragile X Study Group. *Am. J. Hum. Genet.*, 1997, 61, 660–667. – 21. Wang, Q., Green, E., Bobrow, M. és mtsai: A rapid, non-radioactive screening test for fragile X mutations at the FRAXA and FRAXE loci. *Med. Genet.*, 1995, 32, 170–173. – 22. Warren, S. T., Nelson, D. L.: Advances in molecular analysis of fragile X syndrome. *JAMA*, 1994, 271, 536–542.

(Kovács Erika dr., Pécs, József A. u. 7. 7623)

HUMAGLOBIN

Intravénásan alkalmazható, vírusinaktivált, liofilizált humán Immunglobulin



Hatékonyság:

- Hazai antigének legjobb felismerője (tartalmazza a Magyarországon előforduló leggyakoribb vírusok, baktériumok, gombák antigénje elleni antitesteket)
- Több, mint szubsztitúció, közvetlen immunológiai hatás (Fab hatás, opsonizáló hatás, komplement hatás)
- Tartós jelenlét

Vírusbiztonság:

- Hazai önkéntes véradásból származó - HBsAg, - anti-HIV-1, anti-HIV-2, - anti-HCV-re szűrt plazma
- Vírusinaktiváció hőkezeléssel
- Víruseltávolítás a tisztítás során



Krónikus anaemia hatása az arteria brachialis áramlásfüggő dilatációjára

Nagy Lajos dr.¹, Tarján Jenő dr.¹, Németh László², Tóth Kálmán dr.³ és Róth Erzsébet dr.⁴

Vas Megyei Önkormányzat Markusovszky Kórház, Egyetemi Oktatókórház, Szombathely, III. Belgyógyászat (osztályvezető főorvos: Tarján Jenő dr.)¹

Központi laboratórium (osztályvezető főorvos: Kovács L. Gábor dr.)²

Pécsi Orvostudományi Egyetem I. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Mózsik Gyula dr.)³

Kísérletes Sebészeti Intézet (intézetvezető: Róth Erzsébet dr.)⁴

A szerzők krónikus anaemia miatt transzfúzióra szoruló betegeknél a transzfúzió okozta teljes vér viszkozitást meghatározó paraméterek változásának hatását vizsgálták meg az arteria brachialis endothelfüggő dilatációjára. *Betegek és módszer:* A vizsgálatba 10 beteg vontak be: 8 nő és 2 férfibeteg, átlagos életkor $50,9 \pm 16,6$ év. A betegeknél a felvétel után laboratóriumi vizsgálatokat végeztek: hemoglobint (hgb), hematokrit (htk), vörösvértestszám (vvt), fehérvérsejtszám (fvs), trombocytaszám (tct), plazma viszkozitás, szérum koleszterin (kol), szérum triglicerid (trigl), fibrinogén, összfehérje, karbamid nitrogén (CN), szérum kreatinin. Ugyancsak elvégezték az arteria brachialis áramlásfüggő dilatáció (ÁFD) vizsgálatát. A vörösvértest koncentrációját transzfundálása után ezen vizsgálatokat megismételték. *Eredmények:* A transzfúzió hatására emelkedett a hematokrit, vörösvértestszám, hemoglobin, melyek a teljes vér viszkozitás növekedését okozzák. A transzfúzió után csökkent a centrális véráramlás mind nyugalomban, mind a hyperaemia alatt. Az áramlásfüggő dilatáció értékét a transzfúzió nem változtatta meg. *Következtetések:* A teljes vér viszkozitás összetevőinek változása az *in vivo* áramlásfüggő dilatáció mértékét nem változtatja meg. Ennek valószínű oka, hogy a vér viszkozitás növekedését a centrális áramlási sebesség csökkenése kíséri, mely hatások kiegyenlítik egymást.

Kulcsszavak: endothelium, áramlásfüggő dilatáció, viszkozitás

Az arteria brachialis áramlásfüggő dilatációjának (ÁFD) tanulmányozása technikai szempontból részletesen megvizsgált módszer (1, 2, 3, 5, 7, 15, 17, 19). Az egészséges artéria dilatációval válaszol, ha benne nő a véráramlás. A módszert alkalmazók a fokozott áramlást a felső végtag leszorítását követő felengedés utáni időszakban érik el. Kimutatták, hogy az áramlásfüggő dilatáció *in vitro* a megnövekedett nyírófeszültség következménye (11, 12); a dilatáció pedig az átmenetileg megemelkedett nyírófeszültség csökkenését eredményezi. A hyperaemia fokát általában az artérián percenként átáramlott vérmennyiséggel jellemzik (1–3). Az érfal endotheljét érő nyíró-

Effect of chronic anaemia on the endothelium dependent dilatation of brachial artery. The effect of changes in main determinants of whole blood viscosity after red blood cell transfusion on endothelium dependent dilatation of brachial artery was studied in patients treated with transfusion because of symptoms of chronic anaemia. *Patients and methods:* 10 patients were involved, 8 females 2 males, mean age $50,9 \pm 16,6$ years. Following blood tests were performed at hospital admission: hemoglobin, red blood cell count, hematocrit, white blood cell count, platelet count, plasma total protein, fibrinogen, plasma viscosity, blood urea nitrogen, creatinine, cholesterol, triglycerides. Flow mediated dilatation of brachial artery was determined, too. Blood tests and flow mediated dilatation study were repeated after transfusion. *Results:* The main determinants of whole blood viscosity increased after transfusion. The increase of hemoglobin, red blood cell count, hematocrit were highly significant. The central flow velocity in brachial artery decreased at rest and during hyperemia as well. The flow mediated dilatation of brachial artery wasn't significantly changed by transfusion. *Conclusions:* Change of determinants of whole blood viscosity caused by transfusion didn't change the flow mediated dilatation of brachial artery. The probable reason for this that the increase of whole blood viscosity is associated with the decrease of central flow velocity. These two counteracting changes probably equal each other.

Key words: blood viscosity, flow mediated dilatation, endothelium

feszültség valóban egyenesen arányos az éren átáramló vérmennyiséggel: $\eta =$ viszkozitás; $Q =$ átáramló vérmennyiség; $r =$ ér sugara)

$$\text{Nyírófeszültség } (\tau) = 4 \eta Q / \pi r^3$$

Látható, hogy az ér sugarának növekedése exponenciálisan csökkenti a nyírófeszültséget. Kísérleti körülmények között kimutatták, hogy az áramló folyadék viszkozitásának növekedése, változatlan áramlási sebesség mellett, dilatációt okozott (11, 14). *In vivo* feltételezhetően összetettebb mechanizmusok érvényesülnek: például a viszkozitás változása megváltoztatja az áramlási viszonyokat és a neuroendokrin egyensúlyt. Erre utal az a tény is, hogy akut *in vivo* kísérletek során a hematokrit változtatásával elért vér viszkozitás változás nem minden esetben eredményezett konzisztens véráramlás változást (8, 16). A vér viszkozitás változásának hatását az áramlásfüggő dilatációra *in vivo* emberben eddig nem vizsgálták. Dolgozatunkban arra a kérdésre keresünk választ,

Rövidítések: hgb = hemoglobin; htk = hematokrit; vvt = vörösvértestszám; fvs = fehérvérsejtszám; tct = trombocytaszám; kol = szérum koleszterin; trigl = szérum triglicerid; CN = karbamid nitrogén; ÁFD = áramlásfüggő dilatáció; NO = nitrogén-oxid

hogy jelentős hematokrit változást előidéző transzfúzió milyen hatással van az áramlásfüggő dilatációra. A másik kérdés teoretikus. Az endothel ér inger nagyságát az eddigi gyakorlat szerint az artérián percenként átáramlott vérmennyiség, vagy az egyszerűbben mérhető centrális áramlási sebesség változása jellemzi-e jobban?

Betegek és módszer

A vér viszkozitásának hatását az arteria brachialis áramlásfüggő dilatációjára olyan krónikus anaemiában szenvedő betegekben vizsgáltuk, akik kifejezett szubjektív panaszok miatt transzfúzióra szorultak a kórházi felvételt követően. A vizsgált 10 beteg közül 8 nő és 2 férfibeteg volt. Átlagos életkor 50,9±16,6 év. Az anaemia oka 8 esetben krónikus gastrointestinalis vagy nőgyógyászati eredetű vérsztés, 1 esetben tumor, 1 esetben műbillentyű okozta haemolysis volt. Cardiovascularis társbetegségek tekintetében két betegnek volt enyhe magas vérnyomása. Betegeink a vizsgálat ideje alatt vasoaktív szert nem szedtek. A diabetest kizáró kritériumnak tekintettük. A betegek felvétele után az alábbi laboratóriumi vizsgálatokat végezték el: hemoglobin (hgb), hematokrit (htk), vörösvértestszám (vvt), fehérvérsejtszám (fvs), thrombocytaszám (tct), plazma viszkozitás, szérum koleszterin (kol), szérum triglicerid (trigl), fibrinogén, összfehérje, karbamid nitrogén (CN), szérum kreatinin.

Ugyancsak elvégeztük az áramlásfüggő dilatáció (ÁFD) vizsgálatát a korábban már ismertetett módszer szerint (1-3, 15). Az arteria brachialisról 7 MHz-nél nagyobb frekvenciájú longitudinális transzducerrel hosszanti képet nyerünk. A közeli és távoli érfa media-adventitia határai (ún. „m” vonalak) közti távolságot vettük az ér átmérőjének. Az áramlás sebességét az ér középvonalában, 70 fokos dőlésszöggel, 1 mm-s Doppler kapuval mértük. A méréseket a könyökhajlat felett 2-15 cm-rel végeztük, ahol az artériáról a legjobb minőségű képet kaptuk. Miután nyugalmi állapotban az arteria brachialis átmérőjét és áramlását rögzítettük, az alkaron a vérnyomásmérő mandzsettáját 240 Hgmm-re felfújtuk és 4,5 percig az alkart leszorítottuk. A leszorítás utolsó 10 másodpercében és a felengedés után 15 másodpercig a centrális áramlást rögzítettük (reaktív hyperaemia). A felengedés után 45 és 60 másodperc között mértük az ér átmérőjét. Ezen átmérők közül a három legnagyobb átlaga adta a hyperaemia alatti érátmérőt.

Az endothelfunkcióra tehát a következő paraméterből következtítettünk: áramlásfüggő dilatáció (ÁFD): a reaktív hyperaemia okozta átmérőváltozás a nyugalmi érátmérőhöz képest, százalékban kifejezve.

Ezt követően a betegek transzfúziót kaptak (az átlagosan 4 egység vörösvértest koncentrátum). A transzfúzió után a fenti laboratóriumi vizsgálatokat és az ÁFD vizsgálatát megismételtük.

A statisztikai számításokat egymintás Student t próbával végeztük.

Eredmények

A transzfúzió előtti és a transzfúziót követő laboratóriumi paramétereket az 1. táblázatban tüntettük fel.

A táblázatból kiemelendő, hogy a transzfúzió hatására a teljes vér viszkozitást meghatározó paraméterek emelkedtek. Szignifikáns mértékben nőtt a hgb, htk, vvt értéke, a koleszterin szint gyengébb szignifikanciával, de ugyancsak emelkedett a transzfúzió után.

Az ÁFD vizsgálat eredményét a 2. táblázatban tüntettük fel. A betegek anaemia alatt mért átlagos átmérője 3,94±0,7 mm, állásfüggő dilatációja 11,6±4,3%, az arteria brachialis átlagos nyugalmi centrális áramlási sebessége 34,8±11,1 cm/sec, hyperaemia alatti áramlási sebessége 140,20±28,8 cm/sec volt.

1. táblázat: Laboratóriumi vizsgálatok eredményei transzfúzió előtt és után (átlag ± SD)

| Vizsgált mutatók | Transzfúzió előtti érték | Transzfúzió utáni érték | Szignifikancia |
|---------------------------|--------------------------|-------------------------|----------------|
| Hemoglobin (mmol/l) | 4,15±0,7 | 6,39±0,85 | p<0,001 |
| Vvt (T/l) | 2,81±0,83 | 3,98±0,83 | p<0,001 |
| Hematokrit (%) | 24,1±2,4 | 33,8±3,3 | p<0,001 |
| Fvs (G/l) | 5,71±2,9 | 5,38±1,82 | n. s. |
| Tct (G/l) | 252±186 | 215±111 | n. s. |
| Se. összfehérje (g/l) | 61,4±9,3 | 66,1±11,9 | n. s. |
| Fibrinogén (g/l) | 3,94±1,6 | 4,11±1,7 | n. s. |
| Plazma viszkozitás (mPas) | 1,30±0,08 | 1,2±0,07 | n. s. |
| CN (mmol/l) | 5,1±1,7 | 5,3±1,5 | n. s. |
| Se kreatinin (μmol/l) | 73±78 | 88±42 | n. s. |
| Se koleszterin (mmol/l) | 3,45±1,01 | 3,89±0,84 | p<0,02 |
| Se triglicerid (mmol/l) | 1,15±0,3 | 1,28±0,27 | n. s. |

2. táblázat: ÁFD vizsgálat eredményei transzfúzió előtt és után (átlag ± SD)

| Vizsgált mutatók | Anaemia | Transzfúzió | Szignifikancia |
|---|------------|-------------|----------------|
| Alap arteria brachialis átmérő (mm) | 3,94±0,70 | 3,95±0,69 | n. s. |
| Áramlásfüggő dilatáció ÁFD (%) | 11,5±4,3 | 9,7±4,6 | n. s. |
| Nyugalmi centrális áramlási sebesség (cm/sec) | 34,8±11,1 | 23,9±5,7 | p<0,05 |
| Hyperaemia alatti áramlási sebesség (cm/s) | 140,2±28,8 | 110,3±28,9 | p<0,01 |
| Hyperaemia alatti áramlási sebesség és a nyugalmi áramlási sebesség különbsége (cm/s) | 107,3±23,8 | 86,4±25,9 | p<0,02 |

Az anaemia korrigálása utáni átlagos érátmérője 3,95±0,69 mm, állásfüggő dilatációja 9,7±4,6%, arteria brachialis nyugalmi centrális áramlási sebessége 23,9±5,7 cm/sec, hyperaemia alatti áramlási sebessége 110,3±28,9 cm/sec.

A táblázatból látszik, hogy mind a nyugalmi, mind a hyperaemia alatti centrális áramlási sebesség nagyobb az anaemia alatt, mint az anaemia rendezése után. Ugyancsak szignifikánsan nagyobb a hyperaemia okozta áramlási sebesség növekedésének nagysága az anaemia alatt az anaemia korrekciója utáni állapothoz képest. Az ÁFD értékében nincs szignifikáns különbség az anaemia alatt és annak rendezése után.

Megbeszélés

A viszkozitás változásának hatását az endothelfüggő dilatációra elsősorban a rezisztenciaerekben, arteriolákban vizsgálták. A viszkozitás növelése által okozott nyírófeszültség-növekedés endothelfüggő dilatációt eredményez izolált patkány cremaster arteriolákban, melyet az endothelben termelt prosztaglandinok és NO együttesen hoznak létre (11). Kutya és egyéb állatok coronaria arte-

riolában azonban azt találták, hogy a közvetítő faktor kizárólag a NO (13,18). Humán coronaria arteriolákban is főleg a nitrogén-monoxid a közvetítő faktor (10). A vér viszkozitás a rezisztenciarek szintjén fontos szerepet játszik a perifériás ellenállás, illetve a szöveti véráramlás szabályozásában. Nagyobb erekben a viszkozitás növelése kísérleti körülmények között szintén az ÁFD növekedéséhez vezet (9). A vér viszkozitás hatását az artériák áramlásfüggő dilatációjára az általunk használt módszerrel *in vivo* embereken is lehet tanulmányozni (15). Munkacsoportunk a szignifikáns hematokrit változást okozó transzfúzió hatására bekövetkező változást vizsgálta. A vér viszkozitását meghatározó adatok közül a hematokrit, a vvt és a hemoglobin értéke változott számottevően a transzfúzió hatására. Ezen változások változatlan plazma viszkozitás mellett nyilvánvalóan a teljes vér viszkozitás emelkedését eredményezték (4, 17, 20, 21). A transzfúzió hatására a arteria brachialisban a centrális áramlási sebesség mind nyugalomban mind a hyperaemia alatt szignifikánsan csökkent. A transzfúzió hatására bekövetkező viszkozitás- és áramlási sebesség változás ellenkező hatással van az érfal endotheljét érő nyírófeszültség nagyságára. Az ismert képletből látható, hogy a viszkozitás növekedése növeli, a sebességgradiens csökkenése pedig csökkenti az ér falára ható nyírófeszültséget:

nyírófeszültség (τ) \approx viszkozitás (η) \times sebességgradiens (dv/dr) (**)

Betegeinknél is ez történt, azaz a viszkozitás növekedését a vér áramlási sebességének ezzel egyúttal a sebességgradiens csökkenése kísérte a transzfúzió adását követően. Eredményeink alapján ezen két hatás megközelítően kiegyenlíti egymást. Tételezzük fel, hogy az endothelfunkció a transzfúzió adása előtt és után közel azonos az egyes betegeknél, azaz a transzfúzió adása nem okoz az artéria endotheljének válaszkészségében érdemi változást. Ha ez igaz, akkor az áramlásfüggő dilatáció értéke az endothelt ért inger, azaz a nyírófeszültség nagyságától függ:

ÁFD \approx nyírófeszültség (τ) \approx viszkozitás (η) \times sebességgradiens (dv/dr)

Márpedig eredményeink alapján az ÁFD nem változott érdemileg a transzfúzió hatására. Tehát a fenti alapján következik, hogy a nyírófeszültséget sem változtatta meg a transzfúzió. Azt mondhatjuk, hogy az áramlásfüggő dilatáció értéke az aktuális hematokrit értéktől, illetve a teljes vér viszkozitás értéktől független, mivel az anaemia alatti emelkedett áramlási sebesség és a kisebb vér viszkozitás hatása az artéria endotheljére nagyjából és egészében kiegyenlíti egymást.

Az *in vitro* vizsgálatoknak kétségtelen előnyük, hogy kísérleti körülmények között ki tudják emelni a komplex hatások közül az egyet, melyet tanulmányoznak. Ezen kísérletek célja, hogy a kiválasztott hatást a többi faktor változásából adódó hatás nélkül vizsgálják. Ezt viszont a kísérletek *in vivo* vonatkozásánál figyelembe kell venni. *In vivo* a nyírófeszültség változása mellett a transzmurális nyomás, a parenchymalis anyagcsere változása, az endothel felszínén bekövetkező változások és egyéb jelátviteli mechanizmusok is befolyásolják az áramlásfüggő dilatáció mértékét.

A korábbi vizsgálok módszertani leírásánál az endothelt ért inger nagyságát az adott artérián a leszorítás

felengedése utáni hyperaemiás időszakban perccenként átáramló vérmennyiség nyugalmi véráramláshoz viszonyított növekedésével jellemezték. A vérmennyiséget a centrális áramlási sebesség és az érkeresztmetszet szorzatából nyerték

véráramlás (Q) \approx centrális áramlási sebesség (v) $\times r^2 \pi$ ahol r = ér sugara (1-3).

Az endothelt ért inger nagysága azonban nem az éren átáramlott vér mennyiségével, hanem a nyírófeszültség változásával jellemezhető. Tehát amíg a a fenti képlet alapján számított véráramlás az érsugár négyzetével egyenes arányban növekszik, addig az endothelt ért nyírófeszültség (τ) az ér sugarával valójában fordított arányban változik (**). Ebből következik, hogy a centrális áramlás sebességének változása jobban jellemzi az endothelt ért inger nagyságát, mint az utolsó képlet alapján származtatott áramlás megváltozása a hyperaemia alatt, így ezen számítás elvégzése nem csak felesleges, hanem le is von az áramlási sebesség változásának értékéből. A jövőben ennek figyelembevételét javasoljuk.

A választott betegcsoport csak egy minta a viszkozitás és az endothelfunkció összefüggésének vizsgálatára. Minden betegünk ÁFD értéke nomális tartományba esett, ugyancsak hasonló volt az anaemia foka mint az 1. táblázat alacsony SD értékéből látszik, tehát ezen szempontokból homogén betegcsoportot tanulmányoztunk. Az áramlásfüggő dilatáció az endothelfunkció vizsgálatának egy olyan elfogadott *in vivo* módszere, mely komplex hatások eredményeként létrejövő érreakció alapján következtet az endothel funkciójára. Természetesen az anaemia, illetve a transzfúzió okozta humorális változások a kapott eredményt befolyásolhatják. A mindennapi gyakorlatban a fenti vizsgálati módszer használatára olyan személyeknél, illetve csoportoknál kerül sor, ahol a viszkozitás megváltozása kisebb, mint a jelen vizsgálati csoportnál. Ezen kisebb viszkozitásbeli eltérések feltételezhetően szintén nincs szignifikáns hatásuk az áramlásfüggő dilatációra. Természetesen ez nem azt jelenti, hogy a vér viszkozitás változása nem hat az endothelt ért inger nagyságára, de ezen *in vivo* endothelfunkciós vizsgálatnál, krónikus anaemiás betegcsoportban a viszkozitás változását a sebességgradiens változása kiegyenlíti, illetve fordítva.

Krónikus anaemiás betegeket vizsgáltunk, akik természetesen különböznek az akut anaemiás betegcsoporttól. Ezen utóbbi betegcsoportnak a gyakorlat szempontjából talán kisebb a jelentősége, hiszen átmeneti szituációról van szó. Akut anaemiában az anyagcsere változásából adódó hatásoknak valószínűleg nagyobb szerepük van.

IRODALOM: 1. Celermajer, 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. - 2. Celermajer, D. S., Sorensen, K. E., Georgakopoulos, D. és mtsai: Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilatation in healthy young adults. *Circulation*, 1993, 88 (part1), 2149-2155. - 3. Celermajer, D. S., Sorensen, K. E., Bull, C. és mtsai: Endothelium-Dependent Dilatation in the Systemic Arteries of Asymptomatic Subjects Relates to Coronary Risk Factors and Their Interaction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1994, 24, 1468-1474. - 4. Chien, S.: Hemorheology in clinical medicine. *Clin. Hemorheol.*, 1983, 2, 137-142. 5. Coretti,

M. C. Plotnic, G. D., Vogel, R. A.: Technical aspects of evaluating brachial artery vasodilatation using high-frequency ultrasound. *Am. J. Physiol.*, 1995, 268, H1397-H1404. - 6. Davies, F. P.: Flow-Mediated Endothelial Mechanotransduction. *Physiol. Rev.*, 1995, 75, 519-560. - 7. Glenn, N., Frei, B., Koularis, S. N. és mtsai: Ascorbic acid reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 1996, 93, 1107-1113. - 8. Hudak, M. L., Jones, M. D., Popel, A. S. és mtsai: Hemodilution causes size-dependent constriction of pial arterioles in the cat. *Am. J. Physiol.*, 1989, 257 (Heart Circ. Physiol., 26), H912-H917. - 9. Hull, S. S., Kaiser, Jafle, D. és mtsai: Endothelium-dependent flow induced dilatation of canine femoral and saphenous arteries. *Blood Vessels*, 1986, 23, 183-198. - 10. Kaley, G., Huang, A., Sun, D. és mtsai: Endothelium dependent regulation of human coronary arterioles. *FASEB J.*, 1995, 9, A914. - 11. Koller, A., Sun, D., Kaley, G.: Role of shear stress and endothelial prostaglandins in flow- and viscosity-induced dilatation of arterioles in vitro. *Circ. Res.*, 1993, 72, 1276-1284. - 12. Koller A.: A mikrovaszkuláris endothel szerepe a perifériás ellenállás szabályozásában. *Card. Hung.*, 1997, Suppl 2, 21-29. - 13. Kuo, L., Davies, M. J., Chilian, W. M.: Endothelium dependent flow-induced dilatation of isolated coronary arterioles. *Am. J. Physiol.*, 1990 (Heart Circ. Physiol. 28) H1063-H1070. - 14. Melkumyants, A. M., Balashov, S. A., Khayutin, V. M.: Endothelium dependent control of arterial diameter by blood viscosity. *Cardiovasc. Res.*, 1989, 23, 741-747. - 15. Nagy, L., Tarján, J., Sámoczi, M. és mtsai: Kezeletlen hypertóniás betegek endothel funkciójának vizsgálata és terapiája. *Card. Hung.*, 1997, Suppl. 2, 9-12. - 16. Rosenblum, W. I.: Effects of blood pressure and blood viscosity on fluorescein transit time in cerebral microcirculation in the mouse. *Circ. Res.*, 1970, 27, 825-833. - 17. Strauer, B. E., Bohme, H., Samleben, W. és mtsai: Clinical approach to disturbances in microcirculation of the heart. *Clin. Hemorheol.*, 1984, 4, 45-66. - 18. Sun, D., Huang, A., Xu, X. és mtsai: Impaired nitric oxide-mediated flow-induced dilatation in coronary arterioles after pacing induced heart failure in dogs. *Circulation*, 1995, 92 (Suppl 1), 768. - 19. Tarján J.: Az endothel dysfunctio diagnózisa és terapiája. *Card. Hung.*, 1997, Suppl 2, 3-8. - 20. Tóth, K., Bogár, L., Juricskay, I. és mtsai: The effect of rheothRX injection on the hemorheological parameters in patients with acute myocardial infarction (CORE trial substudy). *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 1997, 17, 117-125. - 21. Tóth K., Bogár L., Simor T. és mtsai: Haemorrhéologiai paraméterek alakulása a myocardialis infarctus hospitalis szakában. *Orv. Hetil.*, 1990, 131, 15-19.

(Nagy Lajos dr., Szombathely, Markusovszky u. 3. 9701)

A Pluss, HIV pozitívokat és AIDS betegeket segélyező alapítvány azonnali, HIV/AIDS betegségekkel, megelőzéssel kapcsolatos szakmai felvilágosítással és tanácsadással szolgál kórházak, klinikák és orvosi rendelők részére.


Telefon: 06-20-349-449

Kórházak,
egészségügyi intézmények,
tudományos társaságok

szakmai programjait,
valamint egészségüggyel,
orvostudománnyal kapcsolatos
pályázatok, ösztöndíjak
felhívásait 15 sor terjedelemtől
térítésmentesen közöljük

az Orvosi Hetilap előfizetői részére.

A pályázati hirdetmények
ugyancsak térítésmentesek,
10 sor terjedelemtől.



Az evés öröm marad!

**Exokrin pancreasélettelenység,
krónikus pankreatitis, gyomor
és hasnyálmirigy műtétek
utáni enzimpótlás
gyógyszere!**

- standartizált sertés pankreatint tartalmaz
- gyomorsavszekszens
- magas enzimaktivitívus
- optimális lipáz/proteáz arány
- kiválóan tolerálható

Neo-Panpur®
filmtabletta

Hatóanyagok: Minimum 150 mg pancreatinum (10.000 FIP-E lipase, 9000 FIP-E amylase, 500 FIP-E protease) filmtablettánként.

Javallatok: Exokrin pancreas-élettelenység következtében kialakult dyspepsia, krónikus pankreatitis, gyomor és hasnyálmirigy műtétek utáni enzimpótlás. Mucoviszcidózisban az elégtelen hasnyálmirigyfűködés pótlására.

Adagolás: A pankreatiszbetegség súlyosságától függően naponta 3-szor 1-3 filmbevonatú tablettát étkezés közben vagy közvetlenül evés után kevés vízzel, szétrágás nélkül kell bevenni.

EGIS
További információk:
EGIS Gyógyszergyár Rt. • Termék osztály
1101 Budapest, Sálgyártári út 20.
Tel.: 260-2282

Dabasi dr. Halász Géza akadémikus, az életbiztosítási orvostan első magyar képviselője, epidemiológus

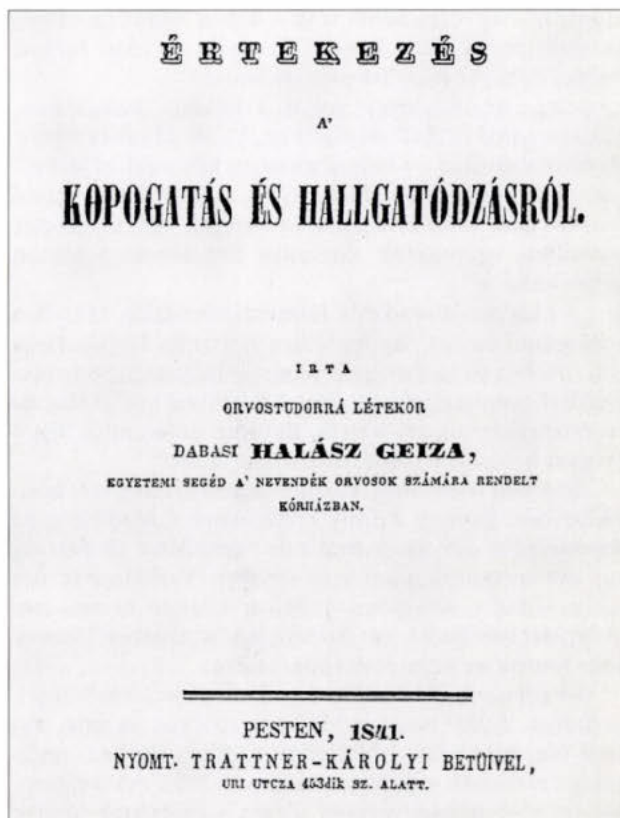
„Dr. Halász Géza nem szerepel az orvosi köztudat ismert alakjai között, pedig a XIX. század második felében a legjobban megbecsült és elismert magyar orvosok egyike. Ott volt a Magyar Orvosok és Természetvizsgálók Vándorgyűléseinek szervezői és életrehívói között. Több ízben elnöke is volt a vándorgyűléseknek. A Magyar Tudományos Akadémia 1863-ban levelező tagsággal honorálta orvosi, illetve orvosi-irodalmi tevékenységét.” Az idézett sorokat *Lax László* írta 1963-ban. Valóban, igaza van, nem született megemlékezés jeles elődünkről az utóbbi évtizedekben. Az Orvosi Hetilap cikkét idézhetjük csupán. Az Orvosi Lexikon nem említi Halász Gézát; nem az orvosi-irodalomban találtunk rá – a Magyar Életrajzi Lexikon szentelt rá névcikksztót.

Érdemes áttekintnünk a gazdag életművet, szép és hasznos pályát vázolhatunk.



1. ábra: A dabasi Halász család címere

A közlemény alapja *dr. Horváth Imre*, *dr. Molnár Kornélia* és *dr. Vértes László* „Dabasi dr. Halász Géza életművéről” című előadása, amely 1997. december 15-én hangzott el a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Gerontológiai Központjában, Budapesten, a Magyar Életbiztosítási Orvostani Társaság és a Magyar Gerontológiai Társaság „Dabasi dr. Halász Géza Emlékkülésén”. A programot *prof. dr. Fehér János* elnök, az orvostudomány doktora üdvözölte, majd zárta.



2. ábra: Dabasi Halász Géza értekezésének címlapja

Halász Géza 1816. november 16-án született Alsó-Dabason, Pest-Pilis-Solt-Kiskun vármegyében (1. ábra). Tanulmányait a kunszentmiklósi református gimnáziumban kezdte el, és a bölcseleti tanfolyamot a kecskeméti református főiskolában folytatta. Az orvosi pályát választotta, előbb a Tudományegyetem orvosi fakultásán, majd Bécsben tanult, hazajött, Pesten az 1841–1842-es tanévet befejezve avatták fel. *Högyes Endre* említi: „Halász Géza, Dabas, Pest m.”, 1842-ben összesen 42-en vehették át oklevelüket. *Lax László* 1841-et említi, ennek valószínű oka, hogy 1841-ben készült az „Értekezés a kopogtatás és hallgatódzásról” (sic) (2. ábra).

Halász Géza Pesten kezdte orvosi működését, elsősorban a kolera megelőzésével és gyógyításával foglalkozott. Előbb az 1830-as, az 1840-es évek kolerajárványai alatt,

majd különösen az 1872-es, 1873-as járványok idején méltatták érdemeit. Időközben Pest város főorvosává nevezték ki. Az akkor immár főváros 1878. évi közgyűlésére tanulmányt készített a járvány részletes adatairól, pontos statisztikai táblázatokkal.

Halász Géza és a Szent Rókus Kórház

Hollán Henrik kitűnő történeti monográfiájában többször is említi Halász Gézát. Többek között megtudjuk a következőket:

„Az Orvosi Egyesület életére serkentőleg hatott Balassa János belépése az egyesületbe. A tespedésből és tengődésből Balassa igyekezett föléleszteni az orvostársadalmat, de a nagyfokú részvétlenséget – ha ideig-óráig enyhítette is – legyőzni nem tudta. A Rókus Kórház főorvosi karából az előadók között szerepelnek Flór Ferenc, Halász Géza, Kovács-Sebestyén Endre.”

Súlyos körülmények voltak a hajdani Rókus Kórházban, például 1847. februárban. Akkor kiütéses tífuszjárvány alakult ki – a helyek azonban kevésnek bizonyultak, olyannyira, hogy Halász Géza, a fiókkórház vezető főorvosának közlése szerint „a betegek egy nem nagy teremben, egymásnak közvetlen közelében, a földön helyeztetek el”.

„A Magyar Orvosok és Természetvizsgálók 1847-ben Sopronban tartott nagygyűlésén – vázolja Hollán Henrik, – Halász Géza a magyar venereás helyzet megjavítása céljából egészségügyi rendszert felállítását javasolja, de eredménytelenül, az osztrák elnyomó hatalomtól függő magyar hatóságok megértésére nem talált.”

1854-ben jelent meg Kossuth Lajos előzőleg volt honvédorvosa, Tormay Károly közleménye („Medizinische Topographie der Stadt Pest mit besonderer Beziehung auf die meteorologisch-sanitatischen Verhältnisse des Jahres 1853”), amelyben a Rókus Kórház orvosi személyzetét sorolja fel. Két fizetéstelen tiszteletbeli főorvos volt: Semmelweis Ignác és Halász Géza.

Olvashatunk a kolerajárványokról: „A kolerás betegek osztályát Halász Géza ideiglenes főorvos vezette, aki 1846 óta, mint tiszteletbeli orvos a Rókus Kórház »mellbeteg« részlegén működött. Halász az 1855. évi szeptember hó 15-i orvosegyesületi ülésen a kolerának többek által még mindig tagadott ragályosságát döntő érvekkel bizonyította. Az említett időszakban Pesten 3516 volt a koleraesetek száma 52% halálzással, Budán 1477 eset 34,3% halálzással. Feltűnő, hogy a pesti és budai mortalitási adatok mennyire eltérők.” A forrás: Halász Géza – A Budapesten uralkodott járványos betegségek történelme különös tekintettel a kolerára. Budapest, 1879. (Az előbbiekben említett osztály a kolerában szenvedő betegek számára: a Kerepesi úti (jelenleg Rákóczi út 27/a.) egyemeletes Régi Dologház, mint a Rókus Kórház fiókkórháza, ideiglenesen, 70–80 beteg részére.)

1864-ben, 1865-ben és 1867-ben ismét hagymázjárvány pusztított. Halász Géza közlése szerint: „Az uralkodó alak a küteges volt, de hagymáz is előfordult”.

Halász Géza járványügyi működésének értékelése

Halász Géza szaktudományában kiemelkedő figyelmet és szorgalmat fordított a ragályos betegségeknek, azok között is és a legtöbbit a kolerának. A XIX. század eleje a reformkor, az orvosi kultúra nagy fellendülését hozta.

Erre az időszakra tehető Magyarországon a klinikai orvostudományok önálló ágainak kialakulása. Megindul az első magyar orvosi folyóirat. Bugát Pál és Bene Ferenc megszervezik a Magyar Orvosok és Természetvizsgálók Vándorgyűléseit. Megalapítják a Magyar Természettudományi Társaságot és a Magyar Királyi Orvosegyesületet.

Az 1848–1849-es forradalomban és szabadságharcban a haladó orvosok többsége részt vett és számos elgondolást vetettek fel a magyar egészségügy átszervezésre. A háborús események miatt erejüket azonban inkább a sebesültek ellátására, valamint a kialakult kolera- és hastífuszjárvány leküzdésére kellett fordítaniuk. Az 1848 júniusában megalakult koleraügyi választmány nem a vesztegzári intézkedésekre, hanem az orvosi segítségnyújtás megszervezésére és a gyógykezelésre helyezte a súlyt. Ennek azonban az orvostudomány akkori színvonala mellett sok eredménye, sajnos, nem lehetett. A szabadságharc utáni évekre jellemző a lakosság iparosodó városokba húzódása. Jellemző, hogy amíg 1850 és 1914 között az ország lakossága mintegy másfélszeresére növekedett, addig Budapest lakossága húszszorosára.

A falusiak szociális viszonyai igen rosszak voltak. Országszerte pusztítottak járványok, hiánybetegségek.

Az ország halálozási aránya igen magas (kb. 30%) volt, különösen a csecsemőhalálozás. A halottak közel egyharmada csecsemő.

A városi lakosság helyzete talán még kedvezőtlenebbnek bizonyult. Budapesten 1870-ben ²/₅-e legalább ötödmagával élt együtt egy szobában, és közülük sokan pincelakásban. A halálozás Budapesten 20%-kal haladta meg az amúgy is magas országos átlagot. A halálozást főleg a fertőző betegségek okozták.

Féktelenül pusztított a tuberculosis, hatalmas bélfertőző járványok voltak. A rossz szociális viszonyok csak rontották a helyzetet. Az 1872–1873. évi kolerajárványban Budapest belvárosában minden 639., Kőbányán pedig minden 41. ember halt meg. Nem véletlen tehát, hogy Pest tisztifőorvosaként Halász Géza alaposan foglalkozott a kolerával.

Nem kerülték azonban el a figyelmét a himlő és más területek közegészségügyi problémái sem.

Ezekkel kapcsolatban írt művei:

– 1871. Tiszti főorvosi hivatalos jelentések a Pesten észlelt sebészeti és közegészségi viszonyokról;

– 1872. Ismételt figyelmeztetés a védhimlő-oltásra és egyéb himlő ellen alkalmazott és továbbra is alkalmazandó eljárásokra;

– 1878. tiszti főorvosi javaslat a himlő terjedése ellen.

A tiszti főorvosi zárójelentést akár napjaink tiszti főorvosa is készíthette volna. Csodálatos, hogy a járványügyi szakember mily tisztán látta a ragályos kór terjedését elősegítő tényezőket. A járványnak két szakaszát különböztette meg: az első 1872 októberétől 1873 januárjáig, majd második 1873 márciusától november végéig tartott. Kiemeli, hogy a meleg évszak kedvezőtlenül hatott a betegség terjedésére, a nyári nagy hőség miatt a szabályok szigorúbb kezelésére volt szükség. Különös gondot kellett fordítani a tisztaságra, a szemét, az állati hulladékok kihordására, elhelyezésére, a csatornákra, kutakra, a vízvezetékre és ivóvízre, a piacokra, az étel-ital árulására, a fertőtlenítésre, a szegény nép élelmezésére, jobb

lakással ellátására a betegek kórházon belüli és kívüli ápolására. Ma sem tennénk másként!

Leírja, hogy a megnövekedett betegszám miatt kolera fiók-kórházat kellett nyitniuk 3 helyen. A város rendes kerületi orvosain kívül 9, ún. járvány orvos működése vált szükségessé, különösen a város külrészein. Pontos kimutatást vezetett az érintett városrészekről, kórházakról, az ott megbetegedettekről, gyógyultakról, meghaltakról.

Világosan nyomon követhető, hogy a legkevesebb beteg a belvárosban, a legtöbb a szegényebb Terézvárosban és Józsefvárosban volt. A megbetegedés főleg a gyermekeket és nőket támadta meg, arányaiban, a férfiakhoz képest közülük kevesebben gyógyultak és többen haltak meg. A legtöbb beteget a Barack Városi Fiók-kórházban, az Omnibus Városi Fiók-kórházban és az Izraelita Kórházban helyezték el, a halálozás is ennek megfelelően alakult.

Kimutatja, hogy az akkor 200 476 lakost számláló *Pesten* minden ezer lakosra 21 beteg jutott, rámutatva arra, hogy négyszer több, mint a járvány első szakaszában (amikor is a kedvezőtlenebb időjárás segítette a betegség elleni harcot).

Megállapításai szerint a járvány első szakaszában a betegek 48%-át a városrészekben, 52%-át pedig kórházakban kezelték, míg a második szakaszban ennek pontosan a fordítottját tapasztalták, tekintettel a betegek nagy számára.

A három frekvenciát kórházban a betegek 50–61%-a halt meg. Magyarázatul leírja, hogy ide a legelhanyagoltabb betegek kerültek.

Részletesen elemzi a megbetegedettek, meggyógyultak, meghaltak életkor szerinti megoszlását. A legtöbb eset mind a megbetegedés, mind a halálesetek vonatkozásában a 21 és 30 év közöttiek körében volt. Leírása szerint a járvány legerőszakosabb a legkisebb és a legmagasabb életkorban, itt volt a legmagasabb halálozás, a 80 éven felüli megbetegedettek mind el is haláloztak. Egy évszázaddal később sem várhatnánk a járvány más kimenetelét a különösen sújtott életkorok tekintetében.

Foglalkozott a járvány térbeli terjedésének megfigyelésével, kimutatást vezetett arról, hogy mely házakban volt a legtöbb megbetegedés. Kitért arra, hogy a kórházi ápolószemélyzet megbetegedése milyen nagyságrendet ért el. Feldolgozta az eseteket a megbetegedettek foglalkozása szerint is. Megállapítja, hogy az érintettek elsősorban a szegény néposztályból kerültek ki, aminek oka nemcsak a zsúfolt lakásviszonyok, hanem – a kicsapongásokból s az étrendi szabályok, a kezdődő baj, a hasmenés – elhanyagolásával magyarázható. A járvány hullámzását követi nyomon a havonkénti kimutatás a megbetegedettekről, meggyógyultakról, elhaltakról. A legtöbb megbetegedés július, augusztus, szeptember, október, november hónapban volt.

A járvány terjedése megállításában komoly szerepet tulajdonít a szükségkórházak városon kívüli elhelyezésének, a kórházakon belüli, személyzet körében előforduló esetekben felveti a ragály áthurcolásának lehetőségét. Feltűnőnek tartja, hogy azokon a helyeken, ahol korábban kolera góccok voltak, a mostani járvány során nem fordultak elő esetek. Micsoda megfigyelés az 1800-as évek végén! Különösnek tartja, hogy az eddig 6–8 he-

tes időközzel lejáró járvány hónapokig tartott. Összefoglalásában örök tanulságként szögezi le, hogy a tisztaság, fertőtlenítés, csatornázás, a szegények élelmezése, lakása, a betegápolás nemcsak akkor kell, hogy előtérbe kerüljön, amikor a vész közeleg, hanem folyamatosan legyenek ezek a területek a hatóság látókörében.

A végső megállapítása:

„... a mi a legfőbb, hogy annak (mármint a járványnak) nagy mérvbeni fellépését, dülását, orvosrendőri intézkedések által akadályozni lehet; tehát ezeket kell kellően kifejtenünk, s alkalmaznunk, hogy így az orvosi tudomány legszentebb feladatának, a mely abban áll, hogy e »betegségekől megóvassunk«, megfelelhessünk”.

Úgy gondoljuk, a mai járványügyi szakemberek munkájának célját sem tudnók pontosabban és szebben megfogalmazni.

Kossuth Lajos, családja és Halász Géza

Czagányi László részletes, gondosan összeállított tanulmányt jelentetett meg a *Halász család* helyéről és szerepéről *Dabas* történetében. Értékeli *Dabasi Halász Géza* pályáját. Megtudjuk, hogy rokonával, *Halász Boldizsárral*, *Kossuth Lajos* 1837-ben igazságtalan börtönbe vetése után közreműködött a leghívebb magyar édesatyja, *Kossuth László Alsó-Dabason* történő letelepítésében.

(*Dabasi Halász Boldizsár* – 1806–1882 [1888?] – *Kossuth Lajos* lelkes híve. Vármegyei tisztségviselő, országgyűlési képviselő, nevét *gróf Széchenyi István* említi naplójában.)

Halász Géza az 1870-es években, mint olvassuk, „vállalta annak a bizottságnak az elnökségét is, mely *Halász Vince* és *Zilinszky Istvánné* kezdeményezésére az ... elhanyagolt *Kossuth-sír* helyrehozását és emlékmű építését tűzte ki célul. A vasráccsal körülvett gránit emlékmű felavatására 1880. június 13-án került sor. A Nemzeti Színház énekkara közreműködésével tartott országos ünnepségen ő mondta el az avató beszédet. (A *Kossuth* által *Turin*ből küldött porcelánkoszorút a református templom kincsei között őrzik.)”

A már idézett akadémiai Almanach is utal a kapcsolatra: „*Kossuth Lajos* édesatyja, *Kossuth László* fölött mondott emlékbeszéde, melyet annak síremléke leleplezése ünnepélyén *Alsó-Dabason*, 1880. június 13-án mondott el (megjelent a hírlapokban és külön lenyomatban. Budapest 1880.)”

Filó Lajos gyászbeszédében kiemeli:

„... úgy az ő zászlója, a közügyek mezején, mindenkor a hazaszeretet volt. Ennek indításából lépett ő nemzetünk nagy szabadságharcában a honvédek közé, és szolgálta ott e hazát, mint a hadsereg dandárorvosa”.

Győry Tibor összesíti „*Halász (dabasi) Géza*” megjelent műveit, sorolja a már említett inagurális disszertációt, majd: „A kholera járvány *Pesten* az 1872. évben. Pest, 1873.” „Az első magyar általános biztosító társaság életbiztosítási osztályánál az orvosi eljárásra utasítás, ügymenet, bizonyítványok a hely népességi s egészségi viszonyainak statisztikai összeállítása. Pest, 1860.” Ugyanitt olvashatunk a *Magyar Orvosok és Természetvizsgálók Vándorgyűléseinek Munkálatairól*, sorolva a szerkesztők neveit: „– VII. (Kassa–Eperjes, 1847.) *Halász Géza*. – VIII. (Sopron, 1863.) *Halász G.* –”.

A magyar ideg- és elmeorvosi bibliográfiából kiderül, hogy *Halász Géza* „Idegbajok a pesti egyetemen 1841–42

évbén” címmel tanulmányt közölt az Orvosi Tár 1843. évi III. Folyamának IV. kötete 81. oldalán.

Dabasi Halász Géza életművének, alkotásainak legnagyobb elismerését jelentette, amikor 1863. január 13-án akadémiai levelező tagnak választották.

Halász Géza 1873-ban, Óbuda, Buda és Pest egyetésekor, Budapest főváros létrehozásakor nyugállományba vonult. 1888. augusztus 22-én, Budapesten halt meg. Rendelkezésünkre áll a hajdani halotti anyakönyv részlete (5. ábra). Az 1888-as kötet 107. oldalán a 17. sorszám alatt a következőket találjuk: „Augustus 22. A meghalt neve és állapota: Dr. Halász Géza közbirtokos Úr. Származása és lakhelye: Alsódabas. – Bpest. Életideje: 71. éves. Betegsége vagy más halálneme: szívszélhűdés. Eltemetésének helye és ideje: alsódabasi újtemető August 25. A temetés körül szolgáló hivatalnok neve: Filó Lajos, nagykőrösi lelkész”.

Ötödik évfolyom 1865. 51. SZ. Pest, december 16.

GYÓGYÁSZAT.

AZ ORVOSTUDOMÁNY

hazai és külföldi fejlődésének, különösen a gyógygyakorlatnak

KÖZLÖNYE.

Szerkesztő-tulajdonos: Peer Imre tr.

Tartalom: A gégetékrészt, különös tekintettel az orvosi gyakorlatra (Folyt.). Hermann Adolf tr.-tol. — Tudományos Intézetek. A m. tudományos Akadémia ünnepélyes közlése 1865-ben. A borsodi orvos-gyógyászeregyület f. é. dec. 4-én tartott bari ülése. Mialkoldi levél. — Lapas emlé. — Tárcs. Az életbiztosítás tudományos, különösen orvosi szempontból. Magyar akadémiai székfoglaló értekezés. Dr. Halász Géza tr.-tol. Porgacs tr. terésvárosi nyúl. gyógyintézetének f. évi rept. havi kimutatása. — Külföldiek.

→ 1035 ←

TÁRCA.

Az életbiztosítás tudományos, különösen orvosi szempontból.

Székfoglaló értekezése HALÁSZ GÉZA lev. tagtól.
(Olvastatott 1864. mart. 21.)

A m. Akadémia természettudományi osztályában egész halmata van a teendőknök.

Mellőzve a többi természettudományokat, magában az orvostanban, ennek is csak álladalmi részét véve, mily nagy tér nyílik, hány alkalom kínálkozik a működésére! Hány kérdésnek sürgős a megjelítése, hány in-

3. ábra: Halász Géza akadémiai székfoglaló értekezésének közlése

Dabasi Halász Géza, az életbiztosítási orvostan magyar úttörője

Az *Orvosi Hetilap* mellett a korabeli másik közismert orvosi folyóirat, a „Gyógyászat” 1865. évi ötödik évfolyamának 3. számában az érdeklődést közlemény keltette fel az akkori – és a kortárs kutató számára –: „Az életbiztosítás

GYÁSZBESZÉD

NÉHAI

DR. HALÁSZ GÉZA

FELETT.

TARTOTTA ALSÓ-DABASON, A GYÁSZUDVARON,
1888-DIK ÉV AUGUSZTUS 25-DIKÉN,

FILÓ LAJOS,
NAGYKÖRÖSI REF. LELKÉSZ.

NAGY-KÖRÖSÖM, 1888.

NYOMATOTT OTTINGER EDE GYORSRAJÓTÓÁN.

4. ábra: Filó Lajos dr. Halász Gézaról közzétett gyászbeszédének címlapja

Meghaltak anyakönyve 1888.

| | | | | | | | | |
|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 172 | 173 | 174 | 175 | 176 | 177 | 178 | 179 | 180 |
| Dr. Halász Géza | Dr. Halász Géza | Dr. Halász Géza | Dr. Halász Géza | Dr. Halász Géza | Dr. Halász Géza | Dr. Halász Géza | Dr. Halász Géza | Dr. Halász Géza |
| 1888. aug. 22. | 1888. aug. 22. | 1888. aug. 22. | 1888. aug. 22. | 1888. aug. 22. | 1888. aug. 22. | 1888. aug. 22. | 1888. aug. 22. | 1888. aug. 22. |
| Alsódabas | Alsódabas | Alsódabas | Alsódabas | Alsódabas | Alsódabas | Alsódabas | Alsódabas | Alsódabas |
| 71 éves | 71 éves | 71 éves | 71 éves | 71 éves | 71 éves | 71 éves | 71 éves | 71 éves |
| szívszélhűdés | szívszélhűdés | szívszélhűdés | szívszélhűdés | szívszélhűdés | szívszélhűdés | szívszélhűdés | szívszélhűdés | szívszélhűdés |
| Dr. Halász Géza | Dr. Halász Géza | Dr. Halász Géza | Dr. Halász Géza | Dr. Halász Géza | Dr. Halász Géza | Dr. Halász Géza | Dr. Halász Géza | Dr. Halász Géza |
| Dr. Halász Géza | Dr. Halász Géza | Dr. Halász Géza | Dr. Halász Géza | Dr. Halász Géza | Dr. Halász Géza | Dr. Halász Géza | Dr. Halász Géza | Dr. Halász Géza |

5. ábra: Halotti anyakönyv részlete

tudományos, különösen orvosi szempontból” Székfoglaló értekezés Halász Géza akadémiai tagtól. (Olvastatott 1864. mart. 21.)” (3. ábra).

Ki volt e csaknem teljesen elfeledett szerző, aki akadémiai székfoglalójának anyagát az életbiztosítási

orvostan köréből merítette, olyan időben, amikor ez a tudomány még Európaszerte és Amerikában is a gyerekeiért élte? Ki volt ez a mai szemmel nézve is kitűnő szakember, akinek az életbiztosítási orvostan terén tett megállapításai még most is nagy részben megállják a helyüket? Elismert orvosi tevékenységének köszönhetően kérte fel főorvosának az 1857-ben, *Deák Ferenc és báró Eötvös József* részvételével megalakult Első Magyar Általános Biztosító Társaság, amikor 1860-ban az életbiztosítást is felvette működésének körébe. *Dr. Halász Géza* az 1888. augusztus 22-én bekövetkezett haláláig töltötte be ezt a tisztséget.

Biztosító intézeti működésében ugyanolyan igényes volt, mint korábbi járványügyi tevékenységében. Az említett – és Európában a mai napig egyedülálló tudományos akadémiai szintű – életbiztosítási értekezésen kívül még egy alapvető – és *Magyarországon* az első ilyen jellegű – életbiztosítási orvostani munkát írt. Ennek címe utal egyúttal a tartalmára is: „Az első magyar általános biztosító társaság életbiztosító osztályánál az orvosi eljárást a vonatkozó utasítás, ügymenet, bizonyítványok, a helyi népességi és egészségi viszonyainak statisztikai összeállítása.”

*Dr. Halász Géza*nak az említett – a magyar biztosítási orvostant megalapító – két munkája ténylegesen kézikönyv volt a hazai biztosítási orvosoknak annyira, hogy a második világháború előtti időszakban csak 1903-ban adott közre újabb összeállítást az orvosi vizsgálatok elvégzéséről és a kockázatbírálásról *Hönig Izsó dr.* Ehhez csatlakozik a még jóval később kiadott, a bizalmi orvosok által a vizsgálatok során kiállított orvosi bizonyítványok kitöltéséről szóló szakmai útmutató. Mindkettő *Halász Géza* eredeti munkáján alapszik, annak csak korszerűsítése, de felépítésükben a forrásmunkát követik.

Csak jóval a második világháború után merült fel ismét az Állami Biztosítóban *dr. Lax László* részéről annak igénye, hogy a Központi Statisztikai Hivatal friss adatai alapján újabb kockázatbírálási útmutatót használjanak. *Lax László doktor* az Állami Biztosító akkori életbiztosítási központi főorvosa, először – hasonlóan *Halász Géza* akadémikushoz – folyóiratban adhatta közre munkáját. Később olyan teljes részletességgel és hozzájuk hasonló szerkezetben, mint *Halász Géza dr.* és *Hönig Izsó dr.* munkái, sikerült 1981-ben önálló szakmai kiadványként megjelentetni az útmutatót. Ezt 12 év után követte korszerűsített átdolgozásként a Hungária Biztosító részéről kiadott Útmutató, még mindig *Halász Géza dr.* alapvető életbiztosítási orvostani metodikája alapján, a magyar biztosítandó lakosságra érvényesen.

Talán nem tűnik szerénytelenségnek, hogy egyikünk (*dr. Horváth Imre*) megemlíti: pontosan *Halász Géza* akadémikus felfogását követve, az orvosi eljárásra, az ügymenetre, a bizonyítványokra vonatkozóan és a magyar népességi és egészségi statisztikai adatok figyelembevételénél készült el a legújabb, Magyar Biztosítók Szövetsége kiadványaként, olyan szakmai útmutató, amely a Betegségek Nemzetközi Osztályozását követve tárgyalja az elbírálási kérdéseket. Ehhez csatlakozik a szerkesztés alatt álló bizalmi orvosi vizsgálati útmutató is, követve ezzel is a hazai biztosítási orvostani – ma is helytálló – hagyományokat, korszerűsített formában.

Az akkori – *Halász Géza* idejében – és a jelen korszerűség és minőség tekintetében ma is igaz, amit a *Gyógyászatban* olvashatunk az orvosi vizsgálat jelentőségéről. *Halász Géza* akadémikus írja: „Kétségen kívül nem könnyű földadat oly egyénnek, kit az orvos először lát, ki meglehet gyöngéit takarni akarja, egészségi vagy betegségi viszonyait egy vizsgálatra minden irányban feltárni.” Ezért „Az orvos szakavatott, lelkiismeretes eljárása képezi a biztosító társaságok legnagyobb garantiáját. E nélkül bármily tökéletes orvosi utasítás, kimerítő bizonyítvány-minták, betöltendő rovatok hasztalanok.” Továbbra is azon az úton járunk az utasítások és a bizonyítványok – mai elnevezéssel a vizsgálóorvosi jelentések – összeállításában és megszerkesztésében, amit *Halász Géza* megfogalmazott.

„... a vizsgálat és feleletek három sarkpontra irányuljanak. Ugyanis 1. Megismertetik a biztosítandó élettani egyénisége. 2. Ha a rendes élettani állapotról eltérések találatnak, kipuhatoltatván a kórtani viszonyok, írásban le kóralakok. 3. Adassanak elő a fél által teendő közlemények, melyek az előző vagy jelenlegi egészségi állapotra vonatkoznak.” A továbbiakban ma is ugyanazokat fogalmazzuk meg, amit *Halász Géza* mondott: „A foglalkozások mellé sorolhatók: a szokások, szenvedélyek, kicsapongások, szeszitalokkai visszaélések. Ezek, ha nagy fokban mutatkoznak, a biztosítást lehetetlenné teszik.”

Végül megemlíthetjük, hogy *Halász Géza* akadémikus idejében az idősebb életkor megítélése más volt, mint napjainkban. Értekezésében olvashatjuk: „... 20-tól 45-ig... kedvező a halálozások arányszáma; 45-től fölfele... fokunkint emelkedik a halandóság, úgy, hogy már az 55 év után ott áll, »ahol a 8 éven aluli gyermekek kedvezőtlen halálozása«. Ezért a gyermekek és aggodalmak életére történő biztosítás kockajáték lenne; minél fogva a 20 éveseken kezdeni és a 60 éveseken végezni, mint az a magyar biztosító intézetnél is alapszabály, éppen a biztosítottak érdeke kívánja.”

Ezt támasztja alá az a táblázat is, amit munkájában közzétesz a szellemi foglalkozásúakról, megállapítja, hogy a „legrövidebb ideig a színészek, költők és az orvosok élnek”.

A táblázat adatai:

| | |
|---------------------------------|-------|
| 100 pap közül a 70. évet elérte | 42 |
| 100 magas hivatalnok közül | 35 |
| 100 ügyvéd közül | 29 |
| 100 művész közül | 28 |
| 100 tanító, tanár közül | 27 |
| 100 orvos, költő, színész közül | 20–25 |

Csak röviden villantottuk fel *Halász Géza dr.* életbiztosítási orvostani munkásságát. Úgy véljük, hogy mi, a késő utódok, csak a feltétlen elismerés és az őszinte hála hangján hódolhatunk emlékének.

Az utókor emlékkiállításairól

Nagykőrösön, 1888-ban, *Ottinger Ede* gyorsajtóján nyomtattott a gyászbeszéd néhai *dr. Halász Géza* felett (4. ábra). *Filó Lajos*, nagykőrösi református lelkész tartotta *Alsó-Dabason*, a gyászsudvaron, 1888. augusztus 25-én. Igen szép szavakkal méltatta az elhunyt érdemeit. A *Vasárnapi Újság* 1888. évi 38. számának 626. oldalán

nekrológ jelent meg „Dr. Halász Géza. 1816–1888.” címmel. Részlete:

„Közéletünknek egy buzgó, tevékeny férfiát vesztettük el múlt hó 22-én, ki egész késő öreg koráig megőrizte ifjú kedélyét, élénk érdeklődését a hazai közügyek iránt. Egyaránt rokonszenves munkása volt úgy a fővárosi, mint a vármegyei életnek s oly életerőt és szívósságot tanúsított működésében, hogy abból ítélve még sok évet lehetett volna ígérni életének.”

A Magyar Tudományos Akadémia Almanachja (Budapest, 1889., 364. oldal) is elismerést közölt: „Halász Géza. Szül. 1816. nov. 26. Megh. 1888. aug. 22-ikén”.

Ezen kötetben további művek felsorolását is kapjuk. Az első irodalmi művét 1839-ben az Orvosi Társban bocsátotta közre *Halász Géza*, a cím: „Helyettes elválasztás”. *Beszterczen*, a Magyar Orvosok és Természetvizsgálók III. Nagygyűlésén előadottak az Orvosi Társban jelentek meg (1842. II. 10. szám). Az Orvosi Társban (1843. II. 3., 4. szám) közölték vázlatos előadását a pesti egyetemen orvosok kiképzésére rendeltetett kórodáról 1841/2 iskolai évben. A Magyar Orvosok és Természetvizsgálók IV. Nagygyűlésén, *Temesvárott* elhangzottak megjelenése: Orvosi Tár, 1843. II. 8. szám. *Kolozsvárott*, a Magyar Orvosok és Természetvizsgálók V. Nagygyűlésén elmondott szövegek írásos anyaga: 1844. II. 13–15. szám, 1845. I. 13–14. szám. *Pécsett* tartották a Magyar Orvosok és Természetvizsgálók VI. Nagygyűlését, *Halász Géza* „orvosszaki működéseiről” számolt be (Orvosi Tár, 1846. I. 8–9. szám). további anyagok: Orvostudományi jegyzőkönyv (Orvosi Tár, 1848. II. 1. szám), A magyar orvos-sebész tanári kar 1848. évben tartott ülésének jegyzőkönyve (Orvosi Tár, 1848. 7. 24. szám), A magyar orvosok és természetvizsgálók eddigi gyűléseinek története és haszna.

Halász Géza a Magyar Orvosok és Természetvizsgálók *Fiumében* tartott XIV. Nagygyűlésén alelnök volt. A megjelent dolgozatok között több munkája van, többek között a nagygyűlések alapszabályairól és ügyrendjéről. Emlékezést közölt *Balassa János* egyetemi tanárról. A XIX. nagygyűlési kötetben írott orvostörténelmi közleménye: „Dr. Pólya József életrajza”.

Az akadémiai Almanach befejezése: „Halála váratlanul, hirtelen történt. Augusztus 22-én este még künn a Városligetben baráti társaságban mulatott. Éjféltűn szívszélhűdés vetett véget életének”. (Megjegyezzük, hogy mindenütt, ugyanezen a lelőhelyen is, augusztus 22. szerepel a tragikus vég dátumaként, a szövegek közlés alapján helyesen: augusztus 23.!)

Epilógus

Halász Géza gyönyörű, példamutató pályáivét azzal fejezzük be, amit *Czagányi László* kért, javasolt. Csatlakozunk.

„Tudományos és politikai tevékenysége, helyi közéleti szerepe alapján megérdemelne emléktáblát a dabasi Szakorvosi Rendelőintézet falán. Mind az ő számára, mind kiváló eredménnyel szolgáló utódainak nagy elismerést jelentene róla elnevezett emléklakett, amellyel e célra létrehozott alapítvány kuratóriuma napjaink legjobb orvosait jutalmazná...!”

Megjegyzés a korrektúra javításakor. Kéziratunk elkészülte után adta ki *Szállási Árpád* „*Debrecen első orvosakadémikusa, Török József (1813–1894)*” című kitűnő, alapos gondossággal összeállított kötetét a *Debreceni Orvostudományi Egyetem*. Ebből fontosnak érezzük az idézést: „Török József alsóváradai születésű medikus 1841. végén tette le az utolsó vizsgát. A 41 év-folyamtársa közül Lengyel Dániel, később Arany János nagykőrösi tanártársa, valamint Dabasi Halász Géza vált még országosan ismertté. Orvosdoktorrá avatásuk 1842. március 17-én történt meg” (12. oldal), „Az Akadémia őt kérte fel Pólya József búcsúztatására. Az emlékbeszédet megírta, de a volt évfolyamtárs Dabasi Halász Gejza olvasta fel az 1875. év június 28-án tartott ülésén” (83. oldal).

IRODALOM: 1. *Czagányi L.*: A Halász család helye és szerepe Dabas történetében. Kossuth Művelődési Ház, Dabas. – 2. *Filó L.*: Gyászbeszéd néhai dr. Halász Géza felett. Nagykőrös, 1888. – 3. *Győry T.*: Magyarország orvosi bibliographiája, 1472–1899. A Magyarországon és hazánkra vonatkozólag a külföldön megjelent orvosi könyveknek kimutatása. A Magyar Orvosi Könyvtár Társulat Könyvtára, LXXXIII. kötet, Budapest, 1900. 22., 85., 177., 180. old. – 4. *Halász G.*: In Magyar Életrajzi Lexikon, első kötet. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1967. 662. old. – 5. *Halász G.*: In Magyar Tudományos Akadémia Almanach. Budapest, 1889. 364. old. – 6. *Hollán H.*: Adatok és szemelvények a Szent Rókus Közkórház és Fiókjai alapításának és fejlődésének történetéből. Medicina Könyvtár, Budapest, 1967. 51., 55., 56., 61., 79. old. – 7. *Hőgyes E.*: Emlékkönyv a budapesti Királyi Magyar Tudomány Egyetem orvosi karának múltjáról és jelenéről. A Magyar Orvosi Könyvtár Társulat Könyvtára, LXXIV. kötet, Budapest, 1896. 240. old. – 8. *Lax L.*: Halász Géza, a biztosítási orvostan első magyar képviselője. Orv. Hetil., 1963, 104, 939–940. – 9. *Zsakó I., Jó J.*: Magyar Ideg- és Elmeorvosi Bibliographia 1831–1935. években. Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet Orvosi Könyvtára, Animula Egyesület, Budapest, 1993. 95. old.

(*Horváth Imre dr., Molnár Kornélia dr., Vértés László dr.*)

Rekviem egy vándorgyűlésért. 1848-ban szakadt meg a Magyar Orvosok és Természetvizsgálók Vándorgyűléseinek sorozata

A magyar orvosok és természetvizsgálók vándorgyűléseinek történetét tárgyaló munkák az 1841-től 1933-ig tartó időszakban 41 összejevetelt tartanak számon (1, 5, 6). A valóságban azonban csak 40 vándorgyűlés került megrendezésre, hiszen az 1914 nyarának végére Nagy-

szebenbe tervezett találkozót a közben kitört első világháború megakadályozta. Ennek ellenére 37-es sorszámmal rendszeresen szerepel a vándorgyűlések kronológiájában – ellentétben az 1848-ra tervezettel, melynek megvalósulását szintén egy fenyegető háborús helyzet

tette lehetetlenné. Ez utóbbi talán azért is marad(t) ki sora a kronologikus áttekintésekből, mivel ez a – sorrendben a 9. – találkozó nem lett volna igazi „vándor” gyűlés. Az 1847-es 8., soproni vándorgyűlés határozata értelmében ugyanis a következő évi gyűlést az első két összejövetel színhelyén, a mozgalom szülőhelyén, Pesten rendezték volna meg. A magyar orvosi kar doyenje, *Bene Ferenc* elnöklete alatt összeülő orvosok és természetbúvárok augusztus 11. és 16. között tanácskoztak volna (3).

A történelem azonban közbeszólt. Már a sikeresnek mondott, majd 500 résztvevőt felvonultató soproni gyűlés Munkálatait sem tudták a gyűlés „titoknokai” – *Toepler Károly* soproni főorvos és *Török János* akadémikus – 1848-ban megjelentetni. Szerencsére a vándorgyűlés jegyzőkönyve s a Munkálatokba szánt előadások kéziratai túlélték a szabadságharc és a Bach-korszak megpróbáltatásait és így 1863-ban – a vándorgyűlések újraindulásának évében – a mozgalom nagy alakjának, *Halász Gézá*nak sikerült nyomdába adni a 8. nagygyűlés krónikáját. „Hova jutnak vala e gyűlések, ha azóta” – értsd 1847 óta –, „folytathatják tevékenységüket, bizonyosan a megkezdetteken kívül más tudományos vállalatoknak is sikerítői lettek volna” – sóhajt fel a kötet előszavában a szerkesztő (3).

Bizonyosan! Mint ahogy bizonyosan sor került volna az egész vándorgyűlési mozgalom megreformálására is. Talán a reform szükségét ismerve s elismerve, no meg mivel a 48-as vándorgyűlés „szóval igen, de írásban sehonnan maga kebelébe meg nem hivatott” (3), döntöttek Sopronban Pest és Bene – a mozgalom egyik létrehozója – mellett. Az alapítás színhelyén található „ikertestvér”, az állandó Királyi Magyar Természet-tudományi Társulat – az 1841-es első vándorgyűlés előestéjén alakult meg *Bugát Pál* kezdeményezéséből –, s az alapító-elnök Bene személye lett volna a garancia a reform túlzásoktól mentes keresztülvitelére.

A reform gondolata először talán Pécssett, 1845-ben a 6. vándorgyűlésen körvonalazódott. A vándorgyűlés alelnöke, a mozgalom egyik spiritus movense, *Kubinyi Ágoston* akadémikus, a Nemzeti Múzeum igazgatója tett „észrevételeket a társulatokról, különösen a magyar orvosok és természetvizsgálók nagygyűléséről” (4). A botanikusként is közismert Kubinyi – három évvel korábban jelent meg a *Magyarországi mérges növények* c. könyve Budán – egy, növényvilágból vett hasonlattal jellemezte a magyarországi helyzetet: „Gombaként nőnek hazánkban a társulatok, s kívánatos, hogy rózsaként virágozzanak és cserként legyenek állandók.”

A sok „gombából” azonban csak kevés „rózsa” virágzik. Kubinyi ezért számba veszi e kedvezőtlen tendencia okait: a társulási kedv sokakban csak „szalmatűzként” lobban fel, mások ismét csak a külsőségekkel „a sallangokkal, sújtásokkal” törődnek, általában „sokat beszélünk... keveset teszünk”, a belépéskor vállalt anyagi kötelezettségről gyakran megfeledkezünk. A felvirágozás további akadálya az „értelmesség hiánya” – egy tudományos társulatnak inkább kevesebb tagja legyen, de azok „szakértő s rokon tudományosságú és így munkás tagok” legyenek. Kubinyi meggyőződése, hogy e hiányokon „csupán egy új társulati reform segíthet”.

Az „új lustrum” (ötéves időszak) kezdetén Kubinyi a reform főbb pontjait is felsorolja. Mivel a mozgalomnak nincs állandó felelős vezetősége, a következő vándorgyűlésen nincs kin számon kérni az előző gyűlés határozatainak teljesítését. Ezért szükséges lenne két állandó titoknok (titkár) választása, aki a két gyűlés közt „az olly igen szükséges közlekedést mindenekre nézve föntart-hatja”. Egyikük a pénztárosi funkciót is betölthetné, s

mivel a pénz elsősorban az évkönyv, azaz a Munkálatok kiadásához kell a titoknok-pénztáros egyben a Munkálatok egyik szerkesztője is lehetne. Kubinyi szükségesnek látja azt is, hogy a Munkálatok „kijövelele mindenkor Pesten történjék” – csak az ottani nyomdában lát ugyanis biztosítékot az „illető csinál” s „metszvényekkel” illusztrált kötet megjelenésére.¹ A világlátott, német vándorgyűlésen is részt vett Kubinyi fontosnak tartja a Munkálatok német nyelven való kiadását is, mivel ezáltal „a külfölddel szorosabb összeköttetésbe jöhetnénk”. Indokolt lenne az „összeköttetés” azonban a gyűlések közti időben s itthon is – erre legalkalmasabb eszköznek az 1838-ban újra indult s azóta rendszeresen megjelenő *Orvosi Tár*-at tekintni.

Kubinyi „észrevételeit” egészítette ki Pécssett a már említett Halász Géza, aki ez idő tájt pesti gyakorló orvos és az Orvosi Tár szorgalmas munkatársa – többek közt a korábbi vándorgyűlésekről írt „helyszíni tudósításokat”. Ilyen előzmények után nem meglepő, hogy az első „lustrum” végeztével ő tart előadást *Az eddigi magyar természetvizsgálói gyűlések történetei és hasznai* címmel (4). A reform szelleme az ő előadásában is ott bújkál. Úgy véli, hogy „az öt éves tapasztalás – alapul szolgálhat kijelölni az irányt” s azt, hogy mik legyenek a gyűlés „legközelebbi teendői”. Továbbra is „üdvös iránynak tekintve” a „tudományos pályakérdések” (pályázatok) kiírását, a legközelebbi pályadíjnak a következőt ajánlja: „Mint lehetne az orvosi rendőri eljárásnak több tekintélyt, egyformaságot s önállást szerezni.” Meggyőződése ugyanis – s 31 éves kora ellenére bizonyára tapasztalata is – hogy, az „orvosi rend, rendőrség és törvényszéki eljárás nálunk sok részben még az oroszokénál is alantabb állása” az egész hazára káros. A másik „legközelebbi teendő”: egy országos kórház megteremtésének kezdeményezése. E két konkrét feladaton túl Halász kijelöli az általános irányt is: a vándorgyűlés központ legyen, melyben „minden politikai pártszínezet s árnyéklat összeolvadjon”, ahol „nyelvtusák” nélkül műveltesen a természet-tudomány.

Halász pályadíjra vonatkozó javaslata termékeny talajra hullott. A „talajelőkészítésben” nagy szerepet játszott Bugát előadása, aki arra a kérdésre kereste Pécssett a választ: „Micsoda intézkedésektől reményelhetők, hogy honunk emberiségének élet- és egészségbeli üdve orvosrendünk által biztosabb karba állíttassék?” A minél jobban megalapozott felelet érdekében tüzte ki tehát a pécsi vándorgyűlés pályadíját „egy Magyarországra alkalmazható orvosrendőrségi és orvostörvényszéki terv” kidolgozására. A pályázat eredményét a soproni gyűlésen

¹ Kubinyi e véleményére alaposan rációfolt a rendező Pécs városa, hiszen a 6. vándorgyűlés évkönyve *Höbbling Miksa* szerkesztésében Pécssett jelent meg 1846-ban – s nyomdatechnikailag semmiben sem maradt el a pesti kötetektől.

² *Zipser Keresztély András* (1783–1864), mineralógus és paleontológus sokat tett a Kubinyi javasolta német kapcsolatok ápolásáért. Az 1848 előtti vándorgyűlésekről két német nyelvű könyvet jelentetett meg. Hatása csak az 1846-ban Besztercebányán kiadott *Die Versammlung ungarischer Aerzte und Naturforscher, mit besonderer Beziehung auf die am 4. August 1842 zu Neusohl abgehaltene 3. Versammlung* c., a besztercebányai 3. gyűlést bemutató könyvének lehetett. Az 1847-es soproni gyűlésről írt *Oedenburg und die achte Versammlung Ungarischer Aerzte und Naturforscher im August der Jahre 1847* c. munkája csak 1863-ban jelenhetett meg.

hirdették ki: legjobbnak *Bittner Imre*³ Arad megye főorvosának dolgozata találtott, míg második helyen a pályadíjat javasoló Halász munkája végzett (3).

A vándorgyűlések reformjának szükségessége azonban nem csak az orvosok és természetvizsgálók évenkénti összejövetelein merült fel. A korabeli sajtó is figyelemmel kísérte a találkozókat. E figyelem skálája a jóindulatú buzdítástól a gúnyolódó kételkedésig terjedt. Ez utóbbira reagált Sopronban a magyar vándorgyűlések német anyanyelvű résztvevője, a különben is ismert természetbúvár *Zipser Endre*, besztercebányai tanár.⁴ A „*Vajon az évenként összejűlekezni szokott természetvizsgálók csak lakmároznak-e, vagy más egyebet is tesznek?*” c. előadásában nemes haraggal utasította vissza a *Vaterland*⁴, ill. az *Ungar*⁵ honi lapok „gonosz rágalmazásait”. Igaz – ismeri el –, hogy a vándorgyűlések „meglehető eredményeket” mindeddig nem mutattak fel, ám jótékony hatásuk nem vonható kétségbe: éppen vándorló jellegüknek köszönhető, hogy „pillanatnyi központosítást eszközölnék” olyan vidékeken is, ahol addig téltenség és közömbösség uralkodott csak. „Munkásságra ébresztik” az addig lappangó tehetséget és „hasznos hajtó őrszeköttetésekre” nyújtanak alkalmat a hasonló érdeklődésűek számára. 1847-ben, Zipser előadásának idején a legrégebb – 1822-től létező – német mozgalmon kívül *angol, francia, skandináv és olasz* vándorgyűlésekről tud a világ – „az idő szerinti mozgalmak ezen hullámai között tehát Magyarország sem maradhatott vesztegen” – sommázza véleményét Zipser (3).

Az 1848 előtti hőskor legfigyelemreméltóbb, a továbbhaladás irányát legtisztábban megfogalmazó dolgozat sem szaklap (Orvosi Tár, Tudománytár), hanem egy képes hetilap hasábjain jelent meg. Az 1843-tól *Magyar Életképek*, majd 1844-től *Életképek* néven, színes divatmelléklettel kiadott hetilapban 13 folytatásban, 8 fejezetben jelent meg 1847-ben a „*Vándorjegyzetek a magyar orvosok és természetvizsgálók hetedik nagygyűléséről*” c. írás. A szerkesztő *Frankenburg Adolf* (1811–1884) lábjegyzetben figyelmezteti az olvasót: nem közönséges leírást, hanem „tudományos és szociális nézetek fejtegetését” kapja kézhez „egyik elsőrangú írónktól, kinek nevét azonban kénytelenek vagyunk elhallgatni”. Ma már nem titok, hogy a magát csak A. O. A. betűkkel aláíró szerző *almási Balogh Pál* akadémikus homeopata orvos, *Széchenyi István* háziiorvosa volt (7). Az európai látókörű, a szociális kérdésekre is érzékeny Balogh valószínűleg első magyar orvosként vett részt a magyarok számára mintául szolgáló német vándorgyűlések egyik legkorábbián. Nyugat-európai tanulmányútja során 1825 szeptemberében a Majna-parti Frankfurtban lett hallgatója a német természetbúvárok tanácskozásának. Útjáról naplót írt, melynek egy része megjelent *Tudományos Gyűjtemény* 1827–1830-as évfolyamaiban. Ez volt az első nyomtatásban megjelent reformkori nyugat-európai útirajz Magyarországon (2), az 1830–1840-es évek politikai publicisztikájának első fecskéje – ennek volt méltó folytatása az *Életképek*-beli *Vándorjegyzetek*.

³ A cipszer (szepességi szász) származását Bittner 1848-ban Kéry-re magyarosított, ezért lexikonjainkban a *Kéry Imre* (1798–1887) név alatt szerepel.

⁴ A *Das Vaterland* 1844–1848 közt megjelenő győri (1847-től *Hazánk* címmel) lap *Kókay György* (A magyar sajtó története I. kötet, Bp., 1979) szerint „a vidék legértékesebb folyóirata volt”.

⁵ A *Der Ungar* 1842 és 1848 között megjelenő pesti napilap.

Balogh a legutóbbi, az 1846-os Kassán és Eperjesen tartott vándorgyűlés krónikája ürügyén fejt ki véleményét a mozgalomról. Leszögezi, hogy a vándorgyűlés eszköz, mely képes „közömbös lelkületéből” felrázni a magyart, „ezen keleti fajnépet”, hogy fogékonyra váljék a tudomány iránt. A német és angol gyűlések iránt mindig nagy az érdeklődés, az olaszok 1846-os genouai összejövetelének pedig még a pápa, *IX. Pius* is üdvözlétet küldte, ám nálunk „ifjú mágnásainkat a tudomány teljességgel nem érdekli”. Pedig az az idő már múlóban van, melyben a tudományok „különvált respublicát alkottak a szociális életben”. A tudomány éltető sugarainak kell bevilágítania „minden társadalmi viszonyainkba”, beleértve a törvényhozást is! Az alapos tudomány, érett tapasztalás és gazdag tárgyismeret legyen mindenütt a vezérfonál! Ez utóbbi megszerzéséhez járulnak hozzá a vándorgyűlések is. E hozadék még nagyobb lehetne, ha sikerülne „szorosabb érintkezésbe” lépni a rendező megyékkel: „Mi kimondhatatlan hasznú intézkedés volna, ha megyei végzésből gyűjthetnénk össze ... a statisztikai, geográfiai, történelmi, archeológiai, természettudományi, iparműi és orvosi adatokat”. E kezdeményezésnek a vándorgyűlés „kebeléből” kellene kiindulni – ezért Balogh nem tartja szerencsés döntésnek, hogy a soproni gyűlés alelnökének Kubinyi Ágoston személyében egy pestit jelöltek. Megyebelit kellett volna! Balogh fontos dolognak tartja a Munkálatok színvonalát – ügyelni kell a jövőben a „dologértő” szerkesztő kiválasztására. „Óhajtható volna a vándorgyűlések repertoárját kibővíteni az „ethnographiával” (néprajzzal), különösen hazánkban, „hol annyi féle népfajok honolnak”.

Balogh jóindulatú kritikája röviddel a soproni gyűlés előtt látott napvilágot – „*Vándorjegyzeteinek*” Végzava 1847. június 12-én jelent meg. Reformelképzeléseit kifejtette Sopronban is. Az augusztus 4-i közülsen két fontos indítványt terjesztett elő. A vándorgyűlések „belső szerkezetét” szilárdabb alapra kell helyezni, ami csak úgy érhető el, hogy egy állandó központi szerv venné át a gyűlések közti időszak teendőinek irányítását. Párhuzamos lépésként meg kell teremteni a stabil pénzalapot is. Balogh véleménye szerint ez a „gazdagabb nemeseink adományaiból”, a vándorgyűlési részvételi díjakból és a Munkálatok eladásából befolyt összegből tevődne össze.

„Oszatlan közérdekeltséggel” fogadta a soproni nagygyűlés Balogh Pál előadását is (3). A *természettudományok igényei a törvényhozásban* c. felolvasásának fő mondanivalója: a törvényhozás csak akkor tarthat lépést az európai fejlődéssel, ha „a büntető-törvényhozásban értelmes orvosok is résztvesznek”, akik szakmai felkészültségüknél fogva a legigazságosabban tudják értékelni mindazon befolyásokat, melyek „a büntettes akaratára elhatározólag hatottak” (3). Korrigálnunk kell *Gortvay* adatát, aki az újabbrkori magyar orvosi művelődés és egészségügy történetéről írt monográfiájában *ifj. Bene Ferencet* nevezi meg a törvényszéki lélektan jelentőségéről tartott értekezés előadójának (214. old.).

Balogh ezt az alkalmat is kihasználta a vándorgyűlésekre vonatkozó reformeszméinek ismertetésére. Véleménye szerint a gyűlések egyik jövőbeni feladata az lehetne, hogy „erkölcsi statisztikai tabellák” készítését kezdeményezné, segítené a gyűlést rendező megyében.

E táblázatos kimutatás azt tartalmazná „mi befolyással van az oktatás, a vallás, a házi élet és életmód, a műveltségi fok, az ipar, a vagyonállapot, a helységek kisebb vagy nagyobb népessége, a vidék minősége, a természetvények minősége és mennyisége, a szűkölködőket segítő intézetek, a politikai viszonyok a lakosság erkölcsiségére... , hány iskola, hány templom, hány kocsmá van valamely megyében, mennyi szeszes ital fogy el... micsoda sikere van a büntetéseknek, vannak-e rendelkezések az erkölcs javítására s értelem fölvilágosítására a tömlöczökben, s minő sikerrel történik az?” (3).

A teljesség igénye nélkül felhozott példákból látható, mennyire élt a változtatás vágya, a reform szelleme az 1845–1848 közötti időszakban a vándorgyűlések jövőjét illetően is. Meggyőződésünk, hogy ha a „bekövetkezett zavaros idők s megváltozott viszonyok” – Kubinyi Ágoston fogalmaz így 1848-ról az 1863-as hivatalos jelentésében (3) – nem teszük lehetetlenné az 1848-as pesti vándorgyűlés megrendezését, az bizonyára reform-gyűlés lett volna.

S akkor ma nem rekvimmal, hanem glóriával emlékeznénk a 150 éve meg nem tarthatott vándorgyűlésre.

IRODALOM: 1. Beck M.: 150 év a tudomány és művelődés szolgálatában. A Magyar Természettudományi Társulat és a Magyar Orvosok és Természetvizsgálók Vándorgyűléseinek története. Magyar Tudomány, 1991, 5, 618–629. – 2. Fenyő I.: Haladás és maradiság harca a Tudományos Gyűjteményben. In: Kókay György (szerk.): A magyar sajtó története I. 1705–1848. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1979. – 3. Halász G. (szerk.): A Magyar Orvosok és Természetvizsgálók Sopronban tartott 8. Nagy Gyűlésének Munkálatai. Pest, 1863. – 4. Hölbling, M. (szerk.): A Magyar Orvosok és Természetvizsgálók Pécsen tartott hatodik nagygyűlésének történeti vázlata és munkálatai. Pécs, 1846. – 5. Süle, T.: Az Orvosok és Természetvizsgálók Vándorgyűléseinek magyarországi története. Magyar Belorvosi Archivum, 1996, 69, 37–42. – 6. Szőkefalvi-Nagy Z.: A magyar orvosok és természetvizsgálók vándorgyűlései (1841–1933). Comm. Hist. Artis Med., 1969, 50, 45–56. – 7. Tamás A.: Az Életképek (1846–1848). Irodalomtörténeti Füzetek, Akadémiai Kiadó, Budapest, 1970.

(Kiss László dr.)

Tisztelt Olvasó!

Ez az utolsó lehetőségünk, hogy emlékeztessük az Orvosi Hetilap 1999. évi kedvezményes előfizetésének lehetőségére.

Korábban már tájékoztattuk arról, hogy az előttünk álló évre előfizetni kizárólag a kiadónál lehet, a már korábban megküldött készpénzfizetési csekk felhasználásával vagy az OTP 11704007-20179269 számú számlára történő átutalással. Az éves előfizetési díj **12 750,- Ft**, de ha még decemberben befizeti a teljes évet, csak **9984,- Ft**-ot kell fizetnie. Így 22%-ot takaríthat meg, egyúttal biztos lehet abban, hogy késedelem nélkül, folyamatosan megkapja januártól mind az 52 lapszámot.

Természetesen van lehetősége a lapot később is előfizetni, ez esetben azonban már nem tudjuk a kedvezményt biztosítani. A fizetendő összeg a teljes évre, azaz 52 lapszámra 12 750,- Ft, hat hónapra, azaz 26 lapszámra pedig 6375,- Ft.

A diákoknak és a nyugdíjasoknak változatlanul 50% engedményt nyújtunk, ha a diákigazolvány vagy a nyugdíjas szelvény másolatát eljuttatják a kiadóhoz.

Befizetésének visszaigazolásként mindenkinek számlát küldünk.

Az előfizetéssel és a folyamatos lapküldéssel kapcsolatban felmerülő kérdéseire a kiadó kereskedelmi osztálya szívesen ad felvilágosítást, de munkatársaink már csak január 4-től tudják Önt személyesen vagy telefonon fogadni.

1999-ben is érvényes: az Orvosi Hetilap előfizetői a kiadó valamennyi magyar nyelvű könyvét 20% kedvezménnyel vásárolhatják meg.

1999-re is boldog új évet, jó egészséget és jó olvasást kívánunk.

Tisztelettel:

a Springer Orvosi Kiadó munkatársai

Cím: 1088 Budapest, Múzeum utca 9.

Telefon: 266-0958

Telefax: 266-4774



Springer



VEROSPIRON[®]

SPIRONOLAKTON
25 mg tableta, 50 mg, 100 mg kapszula

A 25 mg tableta mellett mostantól

kapszulában

50 mg, 100 mg hatóanyagtartalommal is rendelhető!



RICHTER GEDEON RT.

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

További részletes információt az alkalmazási előírás tartalmaz.

Terápiás kérdések

Prednizolon. Hinz, B., Schröder, H. (Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Friedrich-Alexander-Universität, Erlangen-Nürnberg, Universität str. 22, 91054 Erlangen): DMW, 123, 943.

A szintetikus prednizolonnak hozzávetőleg négyszer erősebb glukokortikoid hatása van, mint a természetes kortizolnak, viszont mineralkortikoid hatása annál 20–40%-kal gyengébb.

Passzív diffúzióval a sejtmembránon átjutott prednizolon egy citoszol glukokortikoid receptorhoz kötődik. A konformáció változása folytán ily módon létrejött receptor egy hőszokkfehérjével komplexet képez. Ez az aktivált szteroidreceptor-komplex a sejtmagba transzlokálódik és ott a szteroid-szenzitív génnek promoter régiójában specifikus DNS struktúrákhoz (glucocorticoid responsive element = GRE) kötődik. A génexpresszió ezen hormonspecifikus indukciója által keletkezett mRNS molekula fogja a megfelelő glukokortikoid indukálta fehérjét (pl. lipocortin-1) kialakítani (transzláció).

Sok antiflogisztikus és immun-suppresszív glukokortikoid hatás az „activator protein 1” (AP-1) és „nuclear factor κ (kappa) B” (NF- κ B) transzkripciósi faktorok gátlásán alapul: A prednizolon antiproliferatív hatáskomponensét a fibroblasztképzés és kollagénszintézis gátlásra lehet visszavezetni. Immunsuppresszív és antiflogisztikus hatását különös mértékben a citokin szintézis gátlása és a gyulladási történésekben érintett sejtek funkcióinak befolyásolása okozza.

Antiflogisztikus és antipiretikus hatása a glukokortikoid indukálta lipocortin-1 proteinnek tulajdonítható. A lipocortin-1 váltja ki a foszfolipáz által létrejövő hidrolitikus arachidonsav-felszabadulás gátlását a nem specifikus foszfolipid képzésben. A 90-es évek tanulmányai alátámasztják a glukokortikoidok gátló hatását az enzimek génexpressziójára, amelyek a prosztaglandinok és a NO-gyökök gyulladásképzését a gyulladás-relaváns sejtekben katalizálják.

A prednizolon bioalkalmassága 85–100%-os. A szteroidok max. plazmaszintjét orális adagolás után kb. 1–2 óra múlva éri el. Míg a plazmában mért felezési ideje 2–4 óra, a biológiai felezési idő 12–36 óra. Eliminációja a vesén át glukoronid és szulfatált alakban történik.

A prednizolon alkalmazása először indokolt primer mellékvese elégtelenségben (Addison-kór), szekunder mellékvesekéreg elégtelenségben (hipofízis elülsőleány elégtelenség, Sheehan-szindróma). További felhasználásai: reumatikus megbetegedések, beleértve a kollagenózist is, allergiás reakciók, gyulladáshoz vezető betegségek, csekély mértékben proliferáló glomerulonefritisz, az agybetegségek gyulladáshoz vezető károsító reakciói (pl. agytumor), szepszis, tüdőödéma, akut vesebetegségek, transzplantátum kilökődések, malignus tumorok, a szem gyulladáshoz vezető betegségei, bőrbetegségek.

A prednizolon alkalmazása a dózistól és az időtartamtól függően a hipotalamikus-corticotropin-releasing-factor (CRF) és az adenohipofízis corticotropin (ACTH) -felszabadulás szuppressziójára vezet és következményként reverzibilis mellékvesekéreg atrófiát okoz. Ennek okán a hosszan tartó prednizolon terápiában az adagolást fokozatosan csökkenteni kell, hogy a glukokortikoid elvonási szindrómát el lehessen kerülni. Hosszan tartó szisztémás prednizolon terápia ki tudja váltani a Cushing-szindrómát és diabeteses anyagcsere zavarral, ill. szteroid diabeteszre vezet. További nem kívánt hatások lehetnek: változások az izomzatban (miopátia), a csontvázban és a bőrön; mineralkortikoid maradványhatások, megnövekedett fertőzési fogékonyság és zavarok a sebgyógyulásban.

Az adagolás függ az indikációtól és egyénenként kell megállapítani. Rövid idejű nagy prednizolon adag (2–3 g iv.) indokolt súlyos sokkállapotban. Nagy kezdő adagok (napi 80–250 mg) adhatók akut és súlyos kórképekben is. Közepes adagok (30–40 mg) alkalmazhatók naponta gyulladáshoz vezető betegségeken, amelyek kórlefutástól függően fenntartó adagra csökkenthetők.

Kiseb kezdő adagokkal (napi 15–20 mg) lehet kezelni a krónikus gyulladáshoz vezető betegségeket. A kisebb prednizolon adagokkal végzett terápia általában a mellékhatások előfordulásának kockázatát is csökkenti.

Makay Sándor dr.

Chlorambucil a lassú lefolyású chronicus lymphoid leukaemia terápiajában. Dighiero, G. és 11 munkatársa a French Cooperative Group On Chronic Lymphocytic Leukemia keretében (Unité d'Immuno-Hématologie et d'Immunopathologie, Inst. Pasteur, Párizs, Franciaország): N. Engl. J. Med., 1998, 338, 1506.

Ismert, hogy sok chr. lymphoid leukaemiás (CLL) beteg élettartama hosszú, akiknek jó része nem is az alapbetegségben hal meg. A Rai és Binet osztályozással a jó és rossz prognózisú kórlefutást meg lehet különböztetni egymástól és azokban az esetekben ahol csak lymphocytosis és háromnál kevesebb régióban van lymphadenopathia a 10 évet meghaladó élettartam eléri a 59, ill. 51%-ot. Arra ugyan nincs bizonyíték, hogy a chlorambucil (chl.) az élettartamot meghosszabbítja, de képes lehet sok beteg tüneteinek az enyhítésére. Éppen ezért a kérdés most is aktuális, valóban hatékony-e a gyógyszer CLL indolens formájában. A munkacsoportban 34 intézet munkatársának a vizsgálatait elemzik, ami magában foglalja a Franciaországban diagnosztizált és kezelt betegek jó részét. A szerzők egyik korábbi közleményükben nem találtak különbséget az A-stádiumú betegek élettartamában a kezelt és nem kezelt betegek között, jelen közleményükben hosszútávú megfigyeléseiket publikálják. A betegeket aszerint osztályozták, hogy chl. és prednizolon kombinált kezelésben részesültek, ill. semmilyen beavatkozás nem történt. A vizsgálati sorozatban azok kaptak helyet, akik ez előtt semmilyen kezelésben nem részesültek és a folyamat A-stádiumában voltak. Kizárták a prolymphocytás leukaemiát, basalis sejtes rák kivételével a másodlagos tumorokat, a pozitív Coombs-teszt eseteket és azokat, ahol a prednizolon valamilyen okból kontraindikált volt. Az első

periódusban 1980–1985 között összesen 609 beteg adatait elemezték akik közül randomizálás útján 308 semmilyen kezelésben nem részesült, míg 301 0,1 mg/kg/d chl.-t kapott. A második periódusban 1985–1990 között ugyanolyan módon mint az előbbiben, 466-ot nem kezeltek és 460 havi öt napon keresztül kapott 0,3 mg/kg chl.-t 40 mg prednisolon/m²-el együtt ugyanilyen módon, így összesen 926 beteg adatait lehetett értékelni. Ebben a csoportban a tervezett terápia időtartama három év volt. Az első sorozatban azoknak az eddig kezeletlen betegeknek, akikben A-stádiumból progressziót észleltek a B-be, naponta adtak chl.-t, vagy ha ez már megtörtént, akkor COP-protokoll szerinti kezelésben részesültek. A második sorozatban a B-stádiumban intermitáló chl. + prednisolon terápiára került sor és amennyiben előző kezelés nem történt, akkor CHOP-protokoll szerinti kemoterápia, a kezelt csoportban viszont chl. + prednisolont adtak. Amennyiben a folyamat C-stádiumba progrediált akkor az első sorozat betegei közül az eddig nem kezeltek COP szerinti terápiában a másodiké pedig CHOP + methotrexat kombinációban részesültek. Mik voltak a végpontok? Az élettartam, CLL-el kapcsolatos mortalitás, effektív terápia vagy progresszió. Klinikai és haematológiai remisszió kritériumai a következők voltak: normális nyirokcsomók, az abszolút lymphocytaszám 4,000/μl, Hb. koncentráció 100 g/l felett és több mint 100 000/μl thrombocytá. Parcialis reakció: a kezdeti lymphocytaszám legalább 75%-os csökkenése és a nagyobb nyirokcsomók tömegének 50%-os redukciója. A kezelést akkor ítélték eredménytelennek, ha a folyamat B-stádiumból C-be progrediált. A meghalt betegek értékelésében fontos szempont, hogy a halál oka a CLL-el kapcsolatos volt, vagy ettől független; ugyanígy értékelték a kórlefolyás során keletkezett malignus tumorokat. A betegeket az első sorozatban az első 9 hónap, a másodikban pedig az első 6 hónapon belül, majd félévenként ellenőrizték. Az eredményeket statisztikusok dolgozták fel.

Az átlagos kontrollperiódus az első csoportban 129, a másodikban 73 hónapra terjedt igen korrekt szempontok figyelembevételével, mert ha az adatok hiányosak voltak, akkor az

összesítésben nem szerepeltek. Az első sorozat chl.-al kezelt betegei közül a perifériás lymphocytosis és csontvelői infiltráció alig volt magasabb a normálnál. Az első sorozat betegei közül nem volt különbség a halálozásban a gyógyszeresen kezelt és nem kezelt betegek között, hiszen mind az 5, mind a 10 éves mortalitási ráta azonos volt. A halál oka a nem kezelt betegekben a folyamat progressziója, infekció, iatrogén ártalmak és thrombocytopenia. A kezelt csoport elhunyt betegei közül összesen 175-ből, 28 esetben malignus tumor volt a halál oka, de ezek nem voltak az alapbetegséggel kapcsolatban. Külön foglalkoznak az ún. második neoplazmákkal, amiből az derült ki, hogy előfordulásuk átlagosan azonos időpontra tehető mindkét csoport betegeiben: 67, ill. 66 hónap múlva keletkeztek. Bőr-, emlő- és colon-carcinoma a kezelt csoportban volt gyakoribb és a 6 akut leukaemiából 5 myeloid típusú volt, rendszerint a kezelt csoportból. A második sorozat halálzási mutatóit vizsgálva sem találtak különbséget a chl. + prednisolonnal kezelt és a nem kezelt betegek között. A kórkép progresszióját vizsgálva viszont az derült ki, hogy a nem kezelt csoportjában ez szignifikánsan magasabb volt mint a kezelt csoportban, ami B-stádiumú progresszióban nyilvánult meg, viszont C-stádiumbeli progresszióban már nem volt különbség. Megjegyzendő, hogy B-stádiumban diagnosztizált eddig nem kezelt betegeket most már kezelni kezdték.

A részletes és számszerű adatokból az derült ki, hogy az indolens CLL (A-stádium) késleltetett alternatív kezelése tulajdonképpen elfogadható; ezt a kérdést 6 éves megfigyelés alatt 1535 betegen elemezték, amiből az alábbiak derültek ki. Chl. vagy chl. + prednisolon terápia az élettartamot nem befolyásolja és gyakorlatilag addig halasztható, amíg nem progrediál B- vagy C-stádiumba. A legelterjedtebb szer akár egymagában, akár corticoidokkal együtt ma is a chlorambucil, ami progresszív stádiumban mindenképpen javasolt, de mások eredményeihez hasonlóan nem befolyásolja az élettartam megnyúlását, ha a diagnózis időpontjától kezdve adják. A tartózkodó terápiának az előnyei között megemlítendő, hogy hiányoznak a mellékhatások, többek kö-

zött a myeloszuppresszióval kapcsolatos infekciók. A chl.-ről az derült ki, hogy polycythaemia vera-ban akut leukaemiára hajlamosít; ilyesmit CLL-ben eddig hitelt érdemlően nem észleltek (az első és a második csoport betegei közül a kezeltben 5, a nem kezeltben pedig 2 AL fordult elő, de a differencia nem szignifikáns).

Ettől függetlenül elsősorban fiatalokban a kezelés mindenképpen indokolt, ahol a chl.-on kívül purin analógok, különösen a fludarabin hatásos gyógyszer. Indolens CLL jó részt előrehaladott korúak betegsége és az élettartam lényegesen nem különbözik az átlagos populációtól. A kezelt és a nem kezelt betegek eredményeit összehasonlítva végső soron az derült ki, hogy a két csoport túlélésében, a folyamat progressziójában nincs különbség, jóllehet óvatos megfigyelések szerint chlorambucil hatására az utóbbi valamivel kisebbfokú. A nem kezelt betegek 49%-ában progressziót nem találtak és több mint 11 éven át nem is volt szükségük kezelésre. A betegek 27%-ában a halál oka az alapfolyamattal kapcsolatos másik betegség volt. Mindebből az következik, hogy az indolens CLL terápiaja szükségtelen.

Bán András dr.

A β-blokád hatása a magas- és alacsony rizikójú betegek mortalitására myocardialis infarctus után. Gottlieb, S. S. és mtsai (Division of Cardiology, University of Maryland, Medical Systems 22 S. Grene St. Baltimore, MD 21201.): NEJM, 1998, 339, 489.

Néhány nagy betegszámú vizsgálat igazolta, hogy a hosszútávú β-blokkoló kezelés javítja a myocardialis infarctus utáni túlélést. Bár a β-blokkolót szedők száma emelkedik, mégis a belgyógyászoknak csak az egyharmada, a kardiológusok közel fele alkalmaz β-blokkolót. A nélkülözés magyarázatára az idősebb kort, a csökkent bal kamra funkciót, transiens szívelégtelenséget és a diuretikumok preferálását sorolják fel.

A CCP (Cooperative Cardiovascular Project) egy olyan program, amely a 65 év feletti infarctuson átesett betegek β-blokkoló kezelése és életkilátásai közti kapcsolatot vizsgálja. A szerzők több mint 200 000 adat

feldolgozásával hasonlították össze a magas- és alacsony rizikójú betegek β -blokkoló kezelésének eredményét, a feltételezett kontraindikációkban (nagyon idős kor, alacsony ejectiós fractio, chronicus obstructiv pulmonalis betegség, diabetes mellitus, alacsony vérnyomás és szívfrekvencia) történő alkalmazhatósági lehetőségeket.

A betegek 34%-a kapott β -blokkoló kezelést. A terápia analízise azt mutatta, hogy inkább az alacsony rizikójú betegek részesültek β -blokkoló terápiában pl. fiatalabbak (73,3 vs. 74,5 év), alacsonyabb APACHE II és Killip status (7,9 vs. 9), rövidebb kórházi kezelési idő (7,2 vs. 7,8 nap), alacsonyabb se. creatinin koncentráció (1,3 vs. 1,4 mg/dl), magasabb ejectiós fractio (47 vs. 44%). A β -blokkoló kezelésben részesülteknél kisebb gyakorisággal fordultak elő társbetegségek (chronicus obstructiv pulmonalis betegség, diabetes, szívelégtelenség). Viszont a férfiak magasabb százlékben voltak hypertóniások.

Minden alcsoportban a β -blokkoló kezelés csökkentette a mortalitási rizikót. 40%-kal csökkent a mortalitás non Q-infarctusban, pulmonalis betegségben, kisebb mértékben diabetesben, 20% alatti ejectiós fractio esetében, idősekben, magasabb se. creatinin-szint esetén.

A 40%-os mortalitáscsökkenés kedvezőbb eredményt mutat, mint a 23 β -blokkoló vizsgálat metaanalízise (22%-os rizikócsökkenés). A 9,5 élet/100 MI-s beteg β -blokkoló kezelése a vizsgált populációra vetítve, 2 éves kezelés során 19000 élet megmentését biztosítaná, ha a β -blokkoló terápiához bátrabban nyúlnának) normális ejectiós fractiójú betegek 41%-a kapott β -blokkolót).

A non Q-infarctus csoport eredménye alapján a β -blokkoló a terápia részét kell, hogy képezze, az előzetes β -BHAT (β -blocker Heart Attack Trial) vizsgálat nem mutatott javuló túlélést ezen rizikócsoportban. A 80 év feletiekben a β -blokkoló kezelés 32%-os mortalitás csökkenéshez vezetett, mégis a betegeknek (84 év felett) csak 27%-a kapott β -receptor antagonistát.

A diabetesesek 36%-os rizikócsökkenése nem igazolja azt az aggályt, amely a β -blokkolók hypoglycaemiás tünetek maszkírozásához a diabetes állapotromlásához kapcsolódik.

A β -blokkolók pulmonalis betegeken történő alkalmazásának a bronchoconstrictio, a bronchialis hyperreactivitás szab határt. Jelen tanulmányban a 40%-os rizikócsökkenés mellett a betegek jól tolerálták a kezelést.

Congestiv szívelégtelenségben a hosszútávú β -blokkoló terápia a kezelés részét képezheti. Az elemzés a 20–49% közötti ejectiós fractio esetén 40%-os, 20% alatt 32%-os csökkenést igazolt.

Hypertóniás feketék közismerten rosszul reagálnak β -blokkolóra. Valószínűleg a csökkent β -receptor sensitivitásnak betudhatóan. A β -BHAT és jelen vizsgálatban nem volt szignifikáns különbség a mortalitás csökkenésében fehérek és feketék között.

Gottlieb és mtsai vizsgálata nem randomizált, kontrollált vizsgálat. Nem tárta fel teljes szélességében a β -blokkoló receptfelírást befolyásoló faktorokat. Eredményként azonban megállapítja, hogy a β -blokkoló terápia myocardialis infarctusos betegeken még speciális rizikó esetén is jelentős klinikai előnyökkel bír a betegek hosszútávú túlélésére.

Együd Ferenc dr.

Észak-angliai, bizonyítékokon alapuló útmutató fejlesztő program: a degeneratív ízületi elváltozások okozta fájdalom NSAID versus fájdalomcsillapító kezelésének útmutatója. Eccles, M. és mtsai (Centre for Health Services Research. University of Newcastle upon Tyne, Newcastle): BMJ, 1998, 317, 526.

A szerzők, a címben jelzett projekt nevével megegyező nevet viselő fejlesztő csoport tagjai. Ez is jelzi, milyen fontosságot tulajdonítanak a témának.

Az évente 1,5 millió angliai (nem Nagy-Britannia!) beteg kezelése évi 150 millió fontba kerül, melyből a diclofenac 37%-ot, az ibuprofen 26%-ot tudhat a magáénak.

Szerzők négy fokozatban értékelték, az adott kérdésre a szakirodalomban fellelhető közlések bizonyító erejét és a bizonyítékok típusait (randomizált-, kontrollált tanulmány meta-analízis, randomizáció nélküli kontrollált tanulmány stb.).

Azt szűrték le, hogy az ízületek kopás okozta fájdalma miatt először, akár napi 4 g paracetamol érdemes adni, s ennek elégtelensége esetén napi 1200 mg ibuprofen, s csak ezután diclofenacot vagy naproxent. Nincs bizonyíték arra vonatkozóan, hogy a sokkal drágább, megváltoztatott kioldású készítmények megérnek-e a nagyobb költségű ráfordítást.

A gyomornyálkahártya károsodások megelőzésére az omeprazol hatásosabb, és jobban tolerálható, mint a misoprostol. A H_2 -blokkolók jelentősége csekély a NSAID kiváltotta súlyos gasztrointestinális tünetek befolyásolására.

A nem szteroidot tartalmazó helyi antireumatikumok valóságos hatékonyságára nem találtak megfelelő bizonyítékot.

Végül nyolc – a jövőben hasonló körülményekkel megválaszolható kérdést sorolnak fel, köztük: mi lesz az új COX-2 szelektív szerek szerepe az arthrosis háziiorvosi ellátási szintjén; a Helicobacter pylori fertőzés jelent-e additív kockázatot egy NSAID szedő gyomor-bél károsodásának kialakulására stb.

[Ref.: valljuk be, a szerzők szigorú analízisének eredményei erősen megkérdőjelezik az arthrosis panaszok kezelésében hazánkban (is) elterjedt szokásokat. Például olvastunk bizonyító erejű közleményeket a bőrön át bejuttatott NSAID hatékonyságára vonatkozóan.]

Gömör Béla dr.

Rokkant nyudijazás helyett a teljes munkaképesség helyreállítása. Thrombendarterektomia, krónikus talajon kialakult arteria pulmonális hypertóniában. Wendt, Th., Krappe, J., Tegel, S. és mtsai (Reha-Klinik Wetterau der Bundesversicherungsanstalt für Angestellte Bad Nauheim. NSZK): Dtsch. Med. Wschr., 1998, 123, 965.

Gyakran okoz nehézséget a recidiváló pulmonális embolia talajon kialakuló jobb szívfél-elégtelenség és pulmonális hypertonia felismerése és kezelése.

Ebben a közleményen egy, az akut stádiumban elégtelenül diagnosztizált és kezelt esetet ismertetnek a szerzők. Az addig teljesen egészséges, alkalmazottként dolgozó 56 éves férfi

beteg, hirtelen fellépő nehézlégzéssel került felvételre a Rehabilitációs Klinikára. Megbetegedését bronchitisként kezelték. Munkaképtelenül bocsátották haza. Kilenc hónap múlva jobb alsóvégtag duzzanattal és nehézlégzéssel ismét felvételre került. A diagnózis mélyvénás thrombosis, multifocalis pulmonális embolizációval. Thrombolyticus kezelésre a duzzanat megszűnt, a nehézlégzés viszont megmaradt. Digitalizálás és orális anti-thromboticus kezelés mellett, munkaképtelenül került haza.

A biztosító javaslatára újra felvette a Rehabilitációs Klinikára. 15 hónapos munkaképtelensége felvetette a rokkant nyugdíjba helyezést szükségességét. Az elvégzett vizsgálatokból ki kell emelni a cardialis decompensatiót, a jobb pitvar és kamra extrém tágulatát, a tricuspidális billentyű insuffitentiáját, a 78 Hgmm-es pulmonális nyomást, a nyugalmi dyspnoét. Az angiográfia szerint kétoldali centrális és perifériás tüdőembolisatio alakult ki, az intimák jelentős megvastagodásával. Az intenzív kezelés eredménytelennek bizonyult. A szív-tüdő transzplantációba a beteg nem egyezett bele. Maradt tehát a műtéti desobliteratio. Az öt és fél órás, extracorporális keringésben végzett, kétoldali beavatkozásnál kitisztították mindkét tüdőfél lebenyartériáit és a segmentartériákból eltávolították az intimák megvastagodásait. Rekonstruálták a tricuspidális billentyűt és cava szűrőt helyeztek be. Műtét végére az arteria pulmonalis nyomása 28 Hgmm-re csökkent. Szövődménymentes posztoperatív szak után 12 nappal a beteg nehézlégzés nélkül tudott lépcsőt járni. A jobb-szívfél-elégtelenség tünetei megszűntek, csak az arteria pulmonalis tágulata maradt meg. A szív alakja és nagysága normalizálódott. Az intimák megvastagodása eltűnt. Intenzív rehabilitáció és tartós orális anticoagulans terápia mellett 3 hónap múlva munkaképesé vált a páciens.

Az eset tanulságai: Akut stádiumban nehéz lehet a tüdő embolizáció felismerése, ha figyelmen kívül hagyjuk a kínzó nehézlégzést. Ha recidiváló dyspnoe talaján jobb szívfél-elégtelenség alakul ki, tüdőembolizációra kell gondolni. A krónikus tüdőembolizáció felveti a műtéti megoldás lehetőségét, illetve szükségességét. A műtéti indikációnak szigorú kritériumai vannak, mert a mortalitás 10%

körül mozog, a konzervatív kezelésé viszont még nagyobb. Jelen eset sikereinek nagyban hozzájárult az intimák kitakarításán kívül a tricuspidális billentyű rekonstrukciója, és a cava szűrő behelyezése. Ez még ilyen összefüggésben nem került leírásra az irodalomban.

Egerházy Gizella dr.

Heparin kezelt stent beültetés és ballon angioplastica randomizált összehasonlító vizsgálata coronaria betegségben szenvedőknél. Seurrys, P. W., van Hout, B., Bonnier, H. és mtsai (Benestent vizsgálócsoport – holland, belga, spanyol, brazil, portugál, új-zélandi, svéd, francia, német és olasz résztvevőkkel – nemzetközi tanulmány.) [Dept. of Interventional Cardiology, Heartcenter, Erasmus University Rotterdam, Interuniversity Cardiology Institute of the Netherlands (ICIN/Utrecht), Dr. Molewaterplein 40, 3015 GD Rotterdam, Netherlands]: Lancet, 1998, 352, 673.

Az igazi nemzetközi összefogással készült randomizált tanulmány 9 két-hasábos oldalon, statisztikai analízissel, 9 táblázattal és 10 irodalmi idézettel hasznos információkat közöl. Az összehasonlító vizsgálat egyrésztől szelektált beteganyagban ballon katéteres coronaria tágítás, másrésztől heparin előkezelt stent beültetés eredményét veti egybe. Két fő célt jelöltek meg: 6 hónapos tünetmentes túlélés (beleértve a halál, a myocar-

dialis infarctus és a szívsebészeti beavatkozás) és 12 hónapos hatás, hatékonyság leírása.

414 stent implantáció és 413 standard ballon tágítás eredményét hasonlították össze. Palmar-Schatz-stent beültetés történt, amelyet heparinnal előkezelték (Benestent II.). A betegek klinikai adatai komparabilisak voltak, zömmel de novo esetek.

A beteg szakasz hossza kisebb volt, mint 18 mm és az érátmérő minden esetben meghaladta a 3 mm-t. Szigorú kizárási eljárással végül 339 sikeres stent implantáció és 353 PTCA került összevetésre. Megbízható statisztikai analízissel (Kaplan-Meier-görbék, szignifikancia megjelölés stb.) közlik eredményeiket. A tárgyszerű és rövidített összefoglaló érdekében referens táblázatban adja meg az eredményeket.

Fenti összefoglaló szerzők lényeges adatait tartalmazza csak. Figyelemre méltó még, hogy a költségeket (cost benefit) is összevetették. Holland forintban (guilder) – sok szempont figyelembe vételével – a PTCA 16 727,- a stent implantáció 18 812,- volt.

Megállapítható tehát, hogy a heparin előkezelt primer stentkezelés effektívebb, mint a hagyományos ballon tágítás a coronaria betegségekkel, de egyben költségesebb is.

[Ref.: A szakmai döntéshez meggyőző adatokat kapunk a közleményből. A kiadások tetemesek, az utánvizsgálatot is magába foglaló költség 1998. október 3-i magyar kurzus

| | Hagyományos PTCA | Stent implantáció |
|--|------------------|-------------------|
| 6 hónapos primer eredménytelenség (eseménymentes) | 79 (19,3%) | 53 (12,8%) |
| Angiográfiával ellenőrzött csoportnál a nyitvamaradt ér átmérője 12 hónap után | 1,66 | 1,89 |
| Restenosis (50%-nál kisebb) | 31% | 16% |
| 12 hónapos | 76,6% | 79,3% |
| 12 hónapos angiográfiás utánvizsgálat szerint restenosis nélküli | | |
| Halálozás | | |
| 1 hónap | 1 | 0 |
| 6 hónap | 2 | 1 |
| 12 hónap | 4 | 4 |
| Myoc. infarctus | | |
| 1 hónap | 9 | 6 |
| 6 hónap | 10 | 6 |
| 12 hónap | 12 | 6 |
| Coron. bypass műtét | | |
| 1 hónap | 2 | 3 |
| 6 hónap | 6 | 6 |
| 12 hónap | 6 | 8 |

figyelembe véve a PTCA-nál tehát 1956055,3, illetve stentimplantáció-nál 2199875,2 magyar forint. Ha csak a beavatkozás árát számítjuk át a cikk tanulsága szerint, úgy egy PTCA 753678,3,- Ft-ba és egy stentimplantáció 1058891,7,- Ft-ba kerül. Hazánkban a drágábbnak nyilvánított szívűtét (aorto-coronaria bypass) költségtérítése sem éri el ezt a szintet.]

Nemes Attila dr.

Cava-ernyőfilter: komplikációk és terápia. Ritter, R., Pillny, M., Grabnitz, K. és mtsai (Érsebészeti és Vesetranszplantációs Klinika, Heinrich-Heine Egyetem, Düsseldorf, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 1998, 123, 1059.

Cava-ernyőfiltereket széleskörűen alkalmaznak a mélyvénás trombózisok kezelésénél. A terápia célja lényegében a tüdőembólia megakadályozása. Németországban évente implantált filterek száma körülbelül 4000-re tehető. A cava-filter implantáció indokolt ha effektív antikoaguláció mellett ismételt tüdőembóliás szövődmény lép fel. Greenfield írta le a cava-filter implantációt mint biztos és hosszú időtartamú komplikációmentes eljárást. Recidiváló tüdőembóliák előfordulását a Titán-Greenfield-filterekre vonatkozóan 3-5%-ban adja meg, közlése szerint az implantációt követően a cava inferior egy év után 99%-ban is átjárható. Eredményeivel szemben más szerzők, így Lang és mtsai is jelentősen magasabb komplikációs rátáról adtak hírt. Igen különböző gyakorisággal jeleztek cava-filter implantációja után filterdiszlokációt, filterdarabok perforációját vagy ismétlődő cava trombózist az alkalmazott szűrőtípus függvényében.

A jelen cikk szerzői azt a kérdést vizsgálták meg, hogy lehetséges-e egy cava-filter behelyezését követő komplikáció után a filter operatív explantációja, továbbá, mi a beavatkozás és az eltávolítást követő tüdőembóliák gyakoriságának kockázata. Retrospektív analízisnek vetették alá 9 páciensük kórtörténetét, akiknél 3 nap és 48 hónap közötti időszakban cava-filter implantáció után különböző komplikációk miatt filter-explantációt hajtottak végre. Az operáció minden esetben a cava-filter eltávolításából, a

nagyvénák trombektómiájából és egy inguinális arterio-venosus fisztula létesítéséből állt. A cava-ernyőfilter explantációja minden páciensüknél eredményes volt. Lényeges perioperatív komplikációként egy nem letális tüdőembólia, valamint egy paradox agyembólia bekövetkezéséről számolnak be. Az utóvizsgálatok során 7 páciensnél a véna cava akadálytalan átjárhatóságát, egy esetben a véna cava inferior szegment sztenózisát mutatták ki. Következtetéseik a következőkben foglalhatók össze: a cava-ernyőfilterek elfogadható operatív kockázat mellett explantálhatók. A filter eltávolítása és a medence láb-szár vénák trombektómiája után a cava elzárására nincs szükség. Saját tapasztalat és az irodalom áttekintése után a szerzők azt a véleményüket hangoztatják, hogy a gyakori és részben súlyos komplikációkra tekintettel a cava-filter beültetések indikációja igen behatárolt, azt „ultima raciónak” tekintik és kiválasztott esetekben javasolják.

Matkó Ida dr.

A medencefenéken elhelyezkedő tályogok UH-vezérelt transzperineális drenázsa. Sperling, D. C. és mtsai (Dept. of Radiology Thomas Jefferson University Hospital, Philadelphia): Radiology, 1998, 208, 111.

A medencefenéken lévő tályogok drenázsa elsődlegesen CT, vagy UH, esetenként átvilágítás mellett történik. Az elváltozás elhelyezkedésétől függően azt transzabdominálisan, -vaginálisan, -rektálisan, vagy -gluteálisan lehet megközelíteni. Az említett irányok azonban nem mindig alkalmazhatók. A szerzők – a prostata biopsziához hasonlóan – a gáton keresztül végzett UH-vezérelt drenázsokkal szerzett tapasztalataikról számolnak be. 11 betegnél 12 beavatkozást végeztek, akiknél a kivizsgálás során a medencefenéken lévő tályog egyértelműen igazolódott. A körelőzményt illetően 8 betegnél abdominoperineális rectum reszekciót végeztek, 2 betegnél osteomyelitis, 1 esetben trauma után kialakult haematoma befertőződött. 10 esetben a beavatkozás technikailag sikeres volt, 1 betegnél, ismételt, transzvaginalis drenázst végeztek. Az átlagos drenázsidő 40 nap volt,

a leghosszabb 146 napig tartott. A 10 transzperineális drenázs közül 9 bizonyult eredményesnek. Szövődmény egyetlen esetben sem alakult ki. A betegek a katétert jól tolerálták, annak viselete a transzgluteális megközelítéssel szemben kényelmesebb. Elsősorban azokban az esetekben javasolják ezt az irányt, ha más megközelítési módon nem érhető el az elváltozás.

Puskás Tamás dr.

Nephrologia

Mesalazin kezeléssel összefüggő későn manifesztálódó interstitialis nephritis. Popoola, J., Muller, A. F., Pollock, I. és mtsai (Department of Renal Medicine Kent and Canterbury Hospital NHS Trust Canterbury CT1 3NG, U. K.): BMJ, 1998, 317, 795.

Motó: azoknál a betegeknél, akik mesalazin kezelésében részesülnek, rendszeres vesefunkciós vizsgálatokat kell végezni a nephrotoxicitás elkerülése érdekében.

A mesalazin széles körben használatos a gyulladáscsökkentő bélbetegségek kezelésére. Egyszerű 5-aminoszalicilsav (5-ASA) molekula, strukturálisan a fenacetinhez és az aszpirinhez hasonló. Esetenként interstitialis nephritist okoz, ami a gyógyszer elhagyása ellenére is végállapotú veseelégtelenséghez vezethet. Két esetet ismertettek, egyiknél 5 évvel, másik betegnél pedig 1 évvel a mesalazin (Asacol) kezelés bevezetése után interstitialis nephritis alakult ki.

Esetismertetések: 1. eset: a 38 éves laboratóriumi asszisztens colitis ulcerosa miatt folyamatosan kapott mesalazint. Két évvel a gyógyszer szedés megkezdése után jól volt, normális volt a retentiós szintje (serum kreatinin: 76 $\mu\text{mol/l}$), s vizeletében sem volt eltérés. A kezelés harmadik és negyedik évében alapbetegsége exacerbálódott. Prednisonon kezeléssel kiegészítve a colitis ulcerosa remissióba jutott, s a mesalazin adagját napi kétszer 800-1200 mg közötti adagon tartották. Öt éves kezelés után proteinuriát észleltek, a mesalazint elhagyták, alacsony dózisu prednisonon és azatrioprint alkalmaztak, mellyel colitis ulcerosája egyensúlyban volt. Kreatinin clearance 41 ml/perc, serum kreatinin 246 $\mu\text{mol/l}$

volt, UH-vizsgálattal a vesék normális nagyságúak voltak. Complement, immunoglobulin normális ANCA negatív volt. Vesebiopsziát végeztek, ahol a glomerulusokon mérsékelt ischémia jeleket lehetett látni. Periglomerularis fibrosis volt észlelhető, s az interstitiumban mintegy 80%-ban lymphocytás, plasmasejtes eosinophiles infiltrátum volt. Hat hónapig steroid, azathioprin kezelésben részesült, a kreatinin 170 $\mu\text{mol/l}$ értékre csökkent, majd a vesefunctio további romlásának megakadályozása végett proctocolectomiát és állandó ileostomát készítették.

2. eset: a 25 éves férfi 3×400 mg mesalazint és steroidot kapott colitis ulcerosa miatt. Öt hónapot követően relapsus keletkezett, amikor is a gyógyszer adagját (steroidot is) emelték. Egy év után a serum kreatinin a normális érték háromszorosára emelkedett. Vesék normális nagyságúak voltak. A vesehisztológia tubulointerstitialis nephritist és periglomerularis fibrosist mutatott. A beteg 60 mg prednisolont kapott egy hétig, majd 45 mg-t még egy hétig és 30 mg-t 1 hónapig, amit aztán 10 mg-ra csökkentettek. Négy hónap múlva a kreatinin-szint 183 $\mu\text{mol/l}$ értékre csökkent.

Eddig 1985 óta 104 nem kívánatos reakciót ismertettek, melyből 35 volt interstitialis nephritis. Eddig nem találtak olyan közleményt, amelyik nem kezelt betegeknél interstitialis nephritist ismertetett volna. A vesefunctio lényeges javulását akkor figyelték meg, ha a beteg kevesebb, mint 10 hónapos kezelést kapott. Később a remissio mértéke jóval kisebb, steroid kezelés mellett is. Mesalazin kezelés mellett általában korán – egy éven belül – ismert az interstitialis nephritis kialakulása. Késői interstitialis nephritisről alig esik említés. A vizelet analízise önmagában nem elegendő a nephrotoxicitás felismeréséhez, kreatinin vizsgálatot is szükséges végezni.

Domán József dr.

Onkológia

Az emlő ductalis in situ carcinomája. Silverstein, J. (University of Southern California, Norris Cancer Center, 1441 Eastlake Avenue, Room 7415A, Los Angeles, CA 90033, USA): *BMJ*, 1998, 317, 734.

Szerző irodalmi adatokra és saját kiterjedt tapasztalataira alapozva foglalja össze véleményét erről a kórképről, amely becslések szerint régebben mintegy 1%-ban fordult elő a malignus emlő tumorok között. A mammographia elterjedésével gyakorisága jelentősen megnőtt. 1997-ben az USA-ban az összes új felfedezett emlőrákoknak mintegy 17%-át alkotta. Az utolsó 5 évben észlelt ductalis in situ carcinomák (DCIS) 92%-a nem volt tapintható physicalis vizsgálattal, csak a mammographia hívta fel a figyelmet jelenlétükre. Szerző és munkatársai által kidolgozott Van Nuys prognosticai index figyelembevételével csoportosítja ezt a rendkívül heterogen betegségcsoportot. Úgy véli, hogy a therapiát ezen index alapján kell meghatározni. 707 beteg analysise alapján azt az álláspontot fogadja el, hogy számos factort figyelembevéve kell megállapítani a kezelés módjait. Jobb prognózisú betegségnél megengedhető az emlő megtartása, a rosszabb típusoknál mastectomia végzendő. Az axillaris nyirokcsomók eltávolítása a DCIS eseteiben nem szükséges, az axilla radiotherapiája sem. A tumor széles, ép szegéllyel történő eltávolítása a prognózis szempontjából a legfontosabb factor. Nyolcéves periódust tekintve a mortalitás 1,4%, a localis kiújulás 7%.

[*Ref.: Szerző a kérdés legavatottabb vizsgálója, ismerője. 1997-ben monographiát írt ezen tumortípusról. Nagy tapasztalatra épült véleménye általánosan elfogadott. Meggyőződése, hogy jelentősek megállapításai e tumor típus tekintetében. Ugyancsak meggyőződése, hogy a belátható jövőn belül a ma általánosan elfogadott és használt TNM rendszerről az emlőrák esetén át kell térnünk a számos (molekulárbiológiai, genetikai, histologiai stb.) prognosticai factor figyelembevételére alapozott kezelésre, hiszen voltaképpen biológiai problémáról és nem mechanikus kérdésről van szó. Sajnos a hazai pathologia egyre romló lehetőségei – amennyiben azok nem javulnak – nem sok biztatót ígérnek a területen.]*

Besznyák István dr.

A fogamzásgátló tabletták hatása az örökletes petefészekrák előfordulási gyakoriságára. Narod, S. A., Risch, H.,

Moslehi, R. és mtsai (Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group): *N. Engl. J. Med.*, 1998, 339, 424.

Az invazív epitheliális petefészekrákok hozzávetőlegesen 10%-a örökletes eredetű, és döntő többségében a BRCA 1 vagy BRCA 2 génmutációt hordozó betegeknél fordul elő. A BRCA 1 mutációt hordozó nőknél az ovariumkarcinóma előfordulási valószínűsége az élet folyamán mintegy 45%, míg BRCA 2 esetén 25%. Ezeknél a nőknél a jelenlegi gyakorlat a betegség megelőzésére a profilaktikus oophorectomia és az ultrahang szűrés, azonban ezen módszerek tényleges kockázatsökkentő hatása nem ismert. A harmadik lehetséges módszer a kemoprevenció lehet. Az orális antikoncipienssek hosszútávon az átlagpopulációnál az ovariumkarcinóma előfordulási gyakoriságát 50%-kal csökkentik. A szerzők multicentrikus esetkontroll tanulmányukban az orális fogamzásgátlóknak az ovariumkarcinóma gyakoriságára kifejtett hatását vizsgálták 207 nagyrizikójú, ovariumkarcinomás, BRCA 1, ill. BRCA 2 mutációt hordozó betegnél. Kontrollként a betegek testvérei szolgáltak (N: 161), így biztosítható volt a kontroll és a vizsgált populáción belül az etnikai és földrajzi különbözőségek kiküszöbölése. Ezenkívül testvéreknél pozitív családi anamnézis esetén ugyanakkora esély van az ovariumkarcinóma kialakulására, így kontrollként történő vizsgálatuk előnyösnek mondható. 51 betegnek nem volt testvére, és további 12 betegnél nem sikerült a családi anamnézist kiértékelni. A BRCA mutációra vontkozólag a 161 kontrollból 95 esetben sikerült adatokat nyerni. 53 esetben volt ugyanaz a BRCA 1 vagy BRCA 2 mutáció kimutatható, mint a petefészekrákos testvéreknél. Emlőrák előfordulása nem volt a vizsgálatból kizáró tényező, a betegek 30, a kontrollok 18%-ánál diagnosztizáltak korábban emlőrákot.

A szerzők eredményeiből kitűnik, hogy a betegek 50, a kontrollok 70%-a szedett korábban orális fogamzásgátlót. A fogamzásgátlók alkalmazásának átlagos ideje a vizsgált csoportban 4 év, míg a kontrollcsoportban szignifikánsan magasabb, 6 év volt. A szerzők megállapítják, hogy a rizikó csökkenése arányos a tablettá-

szedés hosszával. Azoknál a nőknél, akik maximum 3 évig szedtek fogamzásgátló tablettát az ovariumkarcinóma kialakulásának valószínűsége 20%-kal csökken. A 6 évig vagy ennél hosszabb ideig orális fogamzásgátlásban részesült nőknél a kockázat csökkenése már 60%. A csökkenés mértékét mind a BRCA 1 mind pedig a BRCA 2 mutációt hordozóknál hasonlóan találták. A születésszámhoz, az első és az utolsó szülés idejéhez történő illesztés sem változtatta meg szignifikánsan a valószínűségi rációt. A nagyobb születésszám egyébként a magas rizikójú populációban is rizikócsökkentő tényezőnek tűnik, csakis úgy, mint az átlagnépességénél.

A szerzők konklúziója szerint az orális fogamzásgátlók alkalmazása a BRCA 1 és BRCA 2 mutációt hordozó nőknél az ovariumkarcinóma prevenciójának egyik eszköze lehet. Hozzáteszik azonban hogy adataik nem adnak választ arra a kérdésre, hogy milyen életkorban legoptimálisabb elkezdni a terápiát, valamint melyik készítmény lehet a legalkalmasabb az ovariumkarcinóma kialakulásának megelőzésére.

Ujvári Elemér dr.

A minimális reziduális betegség klinikai jelentősége a gyermekkori akut limfoid leukémiában. Cavé, H. és mtsai (Service d'Hémo-Immunologie, Hôpital Robert Debré, 48 Blvd, Serurier, 75019 Paris, France): *N. Engl. J. Med.*, 1998, 339, 591.

A gyermekkori akut limfoid leukémiában kezelésében elért eredmények dacára a recidívák kockázata 30% körül van. A kezelés után visszamaradt és felismert blaszt sejtek jelentősége még tisztázatlan. A jelenlegi prospektív tanulmány szerzői 11 központban 246 akut limfoid leukémiás beteget vizsgáltak 1989–1996 között.

A betegeket egységes kemoterápiás protokoll szerint kezelték (BFM-séma kis módosításokkal). A leukémiás sejtek felismerésére olyan klonális markereket használtak, mint a T-sejt receptor gén átrendeződése, vagy az immunglobulin nehézlánc génátrendeződés. A blaszt sejtek számát polimeráz-lánreakció segítségével mérték. Negatívnak értékelték az eredményt, ha a blasztok száma $1,5 \times 10^{-4}$

alatt volt. Minden betegnél legkevesebb 3 csontvelő mintát vizsgáltak. A vizsgálati követelményeknek 178 beteg felelt meg, akiket átlag 38 hónapig követték. A betegeket két csoportra osztották a recidíva kockázata szerint: nagyon magas rizikójú csoportba azok kerültek, akiknél egyhetes szteroid kezelés után a blaszt sejtek száma $1000/\text{mm}^3$ felett volt, akik nem kerültek teljes remisszióba, és akiknél t(4;11) vagy t(9;22) transzlokációt tudtak kimutatni. A többi beteg a standard rizikójú csoportot alkotta. A kb. 6 hónapos intenzív kemoterápia végén a standard rizikójú csoportba tartozó betegek 13%-ánál találtak reziduális blasztokat. Ezek száma minden vizsgálati időpontban összhangban volt a recidíva rizikójával. A reziduális blaszt sejtek száma alapján a betegeket három csoportba osztották: I. 10^{-3} -on vagy ennél kevesebb, II. 10^{-3} – 10^{-2} között, III. 10^{-2} vagy ennél több blaszt (2×10^5 mononuclearis csontvelő sejtre számolva). A III. csoportba tartozó betegeknél a recidíva relatív kockázata 16-szor nagyobb volt és hamarabb következett be a visszaesés mint az I. csoportnál. A túlélés idejét a reziduális sejtek jelenléte és mennyisége szintén befolyásolta. A III. csoportba tartozó betegeknél a halálozási rizikó 24-szer nagyobb volt, mint a többi csoportban.

A szerzők kimutatták, hogy a kezdeti fehérvérsejt szám, az immunfenotípus, a rizikócsoport és a beteg életkora mellett, a különböző időpontokban kimutatott reziduális sejtek jelenléte és mennyisége szignifikáns prognosztikai tényező. Módszerükkel az indukciós kezelés végén a betegek kb. 40%-ánál lehetett reziduális blasztokat kimutatni, a kemoterápia további szakaszaiban ez az arány már kevésbé csökkent, amit valószínűleg a kemoterápia rezisztencia kialakulása magyaráz. A recidíva kockázata különösen magas volt azoknál a betegeknél, akiknél a visszamaradt leukémiás sejtek száma az indukció végén 10^{-2} vagy ennél több volt. Mind a három vizsgálati időpontban a 10^{-3} -on sejtszám-küszöb magasán előre jelezte a recidívát.

Ahhoz, hogy ezek a tapasztalatok a klinikai gyakorlatban hasznosíthatók legyenek, két feltétel szükséges: a vizsgálatok korai elvégzése és a ma már elérhető egyszerű és gyors laborató-

riumi technika, hogy a citosztatikus kezelést a felmért rizikó nagyságához igazíthassák.

Apjok Enikő dr.

Neuroblastoma Európában: eltérő megbetegedési formák az Egyesült Királyságban. Powell, J. E. és mtsai (Dept. of Public Health and Epidemiology, University of Birmingham, Edgbaston, Birmingham B15 2TT, UK): *Lancet*, 1998, 352, 682.

A neuroblastoma az egyik leggyakoribb szolid tumor a gyermekkorban, az összes gyermekkori malignus tumor kb. 6%-át teszi ki. A betegség prognózisát nagy részt meghatározza a beteg életkora és a klinikai stádium. Egy éves életkor alatt lehetséges spontán regresszió vagy tumor kiérése. Ebben a korban az 5 éves túlélés 77%, későbbi életkorban 42%. Az I.–II. stádiumú neuroblastoma 5 éves túlélése 88–90%, a IV. stádiumban 22%, ezért nagyon fontos a korai felfedezés. Mivel a tumor klinikai jelei előtt a felzaporodott katekolamin metabolitok már kimutathatók a vizeletből, lehetőség van a tömeges szűrésre, ezt Japánban 1985 óta végzik a 6 hónapos csecsemőknél. Alternatív megoldásként a has rendszeres klinikai vizsgálatát ajánlják, a tumorok 70%-a ugyanis itt fordul elő.

A szerzők 1987 és 1991 között, Franciaországban, Ausztriában, Németországban és az Egyesült Királyságban vizsgálták a neuroblastoma életkor és stádium szerinti megoszlását, hogy felismerjék az incidenciában és klinikai megjelenésben való különbségeket. Mindegyik országban ugyanazt a stádiumbeosztást használták. 1672, 15 év alatti gyermektől gyűjtötték az adatokat. A nemek közötti megoszlásban nem találtak különbséget a négy ország betegei között, mindenütt szignifikánsan alacsonyabb volt a lányok aránya. A diagnózis felállításakor az Egyesült Királyságban volt a legmagasabb a betegek átlagéletkora, és az 1 év alattiak aránya itt volt a legalacsonyabb. Ugyanitt a IV. stádiumú neuroblastoma betegek aránya 61,5% volt, míg a másik három országban kb. 40%. Franciaországban és Németországban szignifikánsan, Ausztriában nem szignifikánsan volt magasabb a neu-

roblastoma előfordulása, mint az Egyesült Királyságban. A klinikai tünetek megjelenése előtt rutinvizsgálattal felfedezett tumorok száma Németországban 34%, Ausztriában 27% és az Egyesült Királyságban 8% volt. Az Egyesült Királyságban a mortalitási arány is szignifikánsan magasabb volt mint Németországban és Franciaországban.

A négy ország különböző gyermek egészségügyi rendszere adhat magyarázatot a véletlenül felfedezett esetek és a fenti arányok különbözőségére. Németországban és Ausztriában minden gyermek egyéves életkorig hat, öt éves korig kilenc rutin orvosi vizsgálaton megy keresztül. Franciaországban minden gyermek 1 éves korig havonta ingyenes orvosi ellenőrzésre jogosult, 2 éves korban három ilyen vizsgálat után a család anyagi juttatásban részesülhet. Az Egyesült Királyságban a csecsemőknél 1 éves kor alatt három, 5 éves korig összesen öt ellenőrző vizsgálatot végeznek, anyagi ösztönzés nélkül. Németországban, Franciaországban és Ausztriában a vizsgálatokat gyermekgyógyász szakorvosok vagy gyermekgyógyászatban jártas háziorvosok végzik, akiknek a has tapintása a rutinhoz tartozik, míg az Egyesült Királyságban ezt nem feltétlenül végzi szakorvos, és a has tapintása is ritkán történik meg. Itt a gyermekgyógyász szakorvosi vizsgálat csak az újszülöttnél kötelező.

A szerzők jelen tanulmányukban hangsúlyozzák, hogy ezen tumor késői felfedezése összefügg az idősebb gyermekeknél talált előrehaladott stádiumú neuroblastomával, és szorgalmazza a neuroblastoma szűrőprogramok fejlesztését és folytatását.

Apjok Enikő dr.

Schwannoma. Noth, J. (Neurologische Klinik Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule, Aachen, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 1998, 123, 1091.

Sierra Leone-ból származó 18 éves hajléktalan férfi azért került felvételre, mert a spina iliaca anterior tájékon fájdalmas duzzadt nyirokcsoport észlelt. Mérsékelt leukocytosison kívül minden klinikai-laboratóriumi lelet negatívnak bizonyult a HIV-tesztet is beleértve. Tuberkulózis nem

merült fel. Kis, különálló nyirokcsoport távolítottak el mintegy 10 cm-es kocsonyás közegből, szövettanilag schwannomának bizonyult. A beteg panaszmentes ezért felvetődött a kérdés, hogy szükséges-e a további diagnosztika, számolni kell-e recidívával és mi a valószínűsége annak, hogy az elváltozás más területeken is kiújul?

A schwannoma a velőshüvelyű rostokból kiinduló jóindulatú daganat, szinonim elnevezése neurinoma v. neurilemmoma. Mivel a Schwann-sejtekből származik, a tumor lehet intradurális, de előfordul a gerincvelői idegek rostjaiban és a perifériás idegekben is mint a jelenlegi betegben. Szoliter formája a középső és idősebb életévekben fordul elő általában a 30–60 életév között de észlelték fiatalabb és idősebb életkorban is, sőt esetenként a cauda equina tájékról indul ki. Az acusticus-neurinoma szövettanilag szintén a schwannomához tartozik. A perifériás típus olyképpen kerül felszínre, hogy a mozgató- és érzőidegeket komprimálva fájdalmat okoz. A kért betegnél feltehetően vékony idegrostból indult ki és a lokális elváltozás volt az egyetlen tünet, melynek természetét a kímetszés és a szövettani vizsgálat tisztázta. Szövettanilag azokat a formákat kell elkülöníteni egymástól, melyek velőshüvelyű rostok neuroektodermájából indulnak ki, melyekben a kötőszöveti rész kifejezettebb mint a schwannomákban: ezek tulajdonképpen neurofibromák, melyek elsősorban Recklinghausen-kórban láthatók (neurofibromatosis I. és II.). A II. formában neurofibromák és schwannomák egyaránt előfordulnak. Ha nincsenek klinikai tünetek (a bőrön nincs neurofibroma és hiányoznak a tejeskávé foltok) feltétlenül szükséges a próbakímetszés. Mivel a tumor jóindulatú, recidívával nem kell számolni. Komolyabb a probléma, ha a schwannoma olyan idegből indul ki, melynek fontos funkciója van ilyenkor óvatos preparálásra van szükség. Malignus schwannoma nagyon ritkán fordul elő, ez az anaplasztikus forma. Végeredményben a jelenlegi esetben jóindulatú elváltozásról van szó, ezért további ellenőrzés nem szükséges.

Bán András dr.

Mikrobiológiai és fertőző betegségek

Lyme borreliosis. Nadelman, R. B., Wormser, G. P. (Westchester Medical Ctr, Division of Infectious Dis., Macy Pavillion 209SE, Valhalla, NY 10595, USA): Lancet, 1998, 352, 557.

A Lyme borreliosis (Lb) gyakran mint ezerarcú betegséget emlegetik. A betegség diagnózisát a precíz anamnézis-felvételre és az objektív klinikai tünetekre kell alapozni, és a megfelelően megválasztott laboratóriumi eljárásokkal kell alátámasztani. Az egyéb kullancs által terjesztett társfertőzésekről szóló beszámolók új megvilágításba helyezték a Lb-t: újra kell értelmeznünk a betegség ezerarcúságát.

– *Epidemiológia:* A Lb gyakran észrevétlen kullancscsípés után alakul ki. Európában számos kismélt, sőt madár is a Bb (*Borrelia burgdorferi*) rezervoárja. A költöző madarak segíthetik a betegség elterjedését. A Lb két korosztályt érint elsősorban: az 5–9 és a 30 év feletti fertőződnek leggyakrabban.

– *Klinikai tünetek:* Esetismertésekben számos tünetet írtak már a Lb számlájára, ezek diagnózisa azonban többnyire indirekt (szerológiai) és nem pedig mikrobiológiai (tenyésztés) bizonyítékokon alapultak. Bár a Lb-t stádiumokra osztják, ezek patogenetikai alapja és klinikai haszna a prognózisban, kezelésben tisztázatlan. Nemrég született még az első európai állásfoglalás a betegség klinikai felosztásáról, az esetmeghatározás kritériumairól (különnyomatok a referálónál rendelkezésre állnak – Ref.). A legjellegzetesebb klinikai tünet, ami az esetek 90%-ában megjelenik, az erythema migrans. Az erythema központi feltisztulását sokan az elváltozás sine qua non-jának tekintik, noha ez távolról sem minden esetben észlelhető, és inkább a kezelésig eltelt idő függvénye. Közöltek erythema nélküli, lázzal járó, vírusinfekcióra emlékeztető tünetegyüttest is. Ezek hátterében valószínűleg egyéb betegség (pl. a Bb-val keresztreakciót adó human granulocytás ehrlichiosis) állhatott. A Lyme carditis igen ritka (<4%), elsősorban vezetési zavar jellemzi. Néhány esetben pangásos szívelégtelenség és acut myocarditis hátterében is igazoltak

Bb-fertőzést. Dilatatív cardiomyopathia okozójaként is felmerült a Lb lehetősége, de ezt nem sikerült meggyőző érvekkel alátámasztani. A neuroborreliosis Európában gyakoribb, mint az USA-ban. A Bb nem okoz sclerosis multiplexet, Alzheimer-kórt és amyotrophiás lateral sclerosist, nincs bizonyíték arra sem, hogy pszichiatriai betegségeket okozna. Az USA-ban – még a Bb felfedezése előtti időkben – kezeletlenül maradt erythema migransos betegek felében alakult ki arthritis, átlagosan 6 hónappal a fertőzés után. A térdízület érintett a leggyakrabban, de a kishízületek is megbetegedhetnek. Baker-ciszta is előfordulhat, a jelentős synovialis folyadékgyülem ellenére gyakran alig jelentkezik fájdalom. Az antibiotikus kezeléseket ellenére a synovialis folyadékból (még gyakrabban a synoviából magából – Ref.) a borrelia DNS PCR-rel kimutatható. A szem betegségei (uveitis, keratitis, vitritis, opticus neuritis) borrelia eredetét felvetették, de még sohasem sikerült ezekből az esetekből a kórokozót izolálni, ezért a Bb patogenetikai szerepe kétséges. Az első amerikai közleményekben a conjunctivitist gyakori tünetként írták le, azóta ezt már sokkal ritkábban észlelik (magyarországi esetekben szinte sohasem fordul elő – Ref.). Bár amerikai közlemények szerint anyai Lb következtében gyakran lép fel magzati károsodás, szlovéniai esetekben ceftriaxon vagy penicillin kezelés után terhességi szövődmény szinte nem fordult elő. Nincs olyan közlemény, amely alátámasztaná a syphilisben észlelhető hasonló – congenitalis Lb-syndroma előfordulását.

– *Laboratóriumi igazolás:* A fertőző betegségek esetében a diagnózist alapvetően a kórokozó kitenyésztésével lehet alátámasztani. Ez a Lb esetismertetésekben ritkán történik meg, annak ellenére, hogy a kórokozó viszonylag jól tenyészhető. Az egyéb eljárások megbízhatósága kérdéses. Ezüstimpregnációval például a borreliák a szövetekben az elasticus rostoktól alig különböztethetőek meg. Monoclonalis antitestekkel és PCR-rel az élő borreliák nem különíthetők el az elpusztultaktól, és vannak adatok arra, hogy a PCR a kórokozó pusztulása után még sokáig pozitív lehet. A mindennapi klinikai gyakorlatban az erythema migrans diagnózisa tisztán klinikai. Folyamatosan javulnak, és po-

tenciálisan jól használhatók egyes szerológiai eljárások, de még ma sincsenek standardizálva, nem elég specifikusak és a betegség korai fázisában nem elég érzékenyek. Ezek a hibák számos esetben téves diagnózishoz és a Lb alapvetően helytelen megítéléséhez vezettek. Az egyéb szerológiai eljárásokkal pozitívnak talált mintát immunoblot (Western blot) technikával is meg kell vizsgálni. Amennyiben az immunoblot negatív, a leletet negatívnak kell tekinteni. Egy hónapnál hosszabb ideje fennálló klinikai tünetek esetén pozitív IgG immunoblottal kell alátámasztani a diagnózist. Sem az ELISA, sem az immunoblot nem alkalmas a szerodiagnosztikában megszokott „négyeszeres titeremelkedés” kimutatására. A szerológiai általában nem alkalmas a kezelés sikerének a megítélésére.

Kezelés: Az ixodes kullancsokban előforduló babesia és ehrlichia okozta coinfectio csökkentheti a kezelés eredményességét. A Lb legtöbb tünete spontán is elmúlik, az antibiotikus kezelés lerövidíti a kórlefolást és megelőzi a progressziót. A quinolonok, a sulpha származékok, az első generációs cephalosporinok, a rifampicin és az aminoglycosidok hatástalanok. Semmilyen bizonyíték sem támasztja alá a kombinált és az egy hónapnál tovább tartó vagy ismételt antibiotikus kezeléseket. A betegség prognózisa általában kiváló, bár több tanulmány is igazolta, hogy az ajánlott antibiotikus kezeléseket után is ki lehetett tenyészteni a kórokozót a betegekből. Egy amerikai tanulmány szerint a legtöbb olyan betegnek, akinek 3 hónapnál tovább álltak fenn a klinikai tünetei, babesia társfertőzése is volt. Igen sok bizonytalan eredetű fájdalomról, fáradékonyságról panaszoló beteget „chronicus Lyme-kór” miatt különleges kezeléseket vetnek alá. Nemritkán hónapokig, évekig kezelik őket gyakorta olyan eljárásokkal, melyek Bb elleni hatékonyságát sohasem vizsgálták. Ezek között kombinációs antibiotikum-kezelések, hyperbaricus oxigén, ózon, sőt szándékosan előidézett malária-fertőzés is előfordul, melynek célja, hogy ily módon eradikálják a „perzisztáló” spirochaetákat. Sohasemki nem bizonyította ezen nyilvánvalóan veszélyes eljárások hatékonyságát.

– *Megelőzés:* A kullancsfertőzött területek kerülése, a repellensek használata, a zárt ruházat, valamint a kullancsok gyors eltávolítása ajánlható. A szarvasok számának csökkentése a kullancsok redukcióját eredményezné, de lényeges változás csak a vadállomány szinte teljes kipusztításával lenne elérhető, ezért ez a megoldás járhatatlan. A kullancscsípött emberek antibiotikus profilaxisa nem bizonyult hatásosnak. Teoretikusan minden 10 megelőzött Lb esetre várhatóan egy életveszélyes gyógyszer mellékhatás számítható. Az eddigi vakcinációs kísérletek ígéretesek, különösen 60 éves kor alatt bizonyultak hatékonyak. Az immunizált egyén antitestjei a vérszívás ideje alatt már a kullancsban képesek elpusztítani a borreliákat.

Lakos András dr.

Immunológia

Túlérzékenységi reakciók. Laubenthal, H. és mtsa (Klinik für Anästhesiologie der Ruhr-Universität Bochum am St. Josef-Hospital): Internist, 1998, 39, 171.

Az akut szisztémás túlérzékenységi válaszokat a klinikai gyakorlatban anaphylaxiás vagy anaphylactoid reakciónak nevezik, amelyek csak eredetükben eltérőek. Az utóbbi nem immunogén.

Az anaphylaxia az egész szervezetet átfogó allergiás azonnali reakció maximális változata. Az anaphylaxia és az allergia olyan szervezeti válasz, amely teljesen másképp zajlik le, mint a fizioológias immunreakció. Normálisan a gazda az idegennek felismert antigénre immunitáshoz vezető irányított választ ad. Számos antigén allergénként hat, és nem immunitást, hanem túlérzékenységi reakciót, allergiát vált ki. Az anaphylaxia szó a szervezetnek ezt az ellentétes választ fejezi ki, amely nem védelemhez (görögül phylaxis), hanem teljes védtelenséghez (aphylaxis) vezet.

Richet és Portier 1902-ben medúza mérge többszörös beadásával akartak kutyákat immunizálni. A 3. injekció után a 26. nap az állatok másodpercek alatt megbetegedtek és 25 perc múlva elpusztultak nem a teljesen veszélytelen mérgeadagtól, hanem a szervezet merőben megváltozott reakciójától.

A klasszikus túlérzékenységi reakció immun eredetű, és azonnal fellép a több héttel korábban szenzibilizált egyedben az antigén újabb kontaktusára. Lefolyhat az I. és a III. típusú Coombs-Gell reakcióban.

Az anaphylactoid reakció az immunrendszer közreműködése nélkül jön létre előzetes szenzibilizálás nélkül. Ez is mediátorok felszabadításával jár a mastocytákból és a basophilekből.

Az anaphylaxiás és anaphylactoid reakció megnyilvánulhat a bőrben, a tüdőben, a cardiovascularis rendszerben és a gyomor-bélcsatornában vasodilatatio, fokozott érfaiparabialis oedema, a felső légutak, a bőr és a zsigeri szervek vízenyőjének a károsításában. A histamin részt vesz számos reakcióban, de nem magyaráz meg minden tünetet.

A túlérzékenység a súlyosság foka szerint jelentkezhet enyhe általános reakcióban: disszeminált bőrreakcióban (flush, urticaria, pruritus), nyálkahártya tünetekben (nátha, conjunctivitis) és általános nyugtalanság, fejfájás alakjában. A kifejezett általános reakció lehet vérkeringési dysregulatio (vérnyomás és pulzus rendellenességek), légszomj, székelési és vizeleti ingerek. Veszélyes általános reakció a shock, a bronchospasmus légszomjjal és a tudatzavar. A legsúlyosabb állapot a vitális szervek elégtelensége, az akut légzési elégtelenség és a vérkeringés megállása.

A fenyegető vagy már fellépett túlérzékenységi reakció esetén legelső sorban meg kell szüntetni a kiváltó okot, esetleg arteriális vagy vénás kompressziót kell alkalmazni. Lokálisan adrenalin adunk. Biztosítani kell a vénába behatolást. A beteget megfelelőképpen kell elhelyezni. Fel kell készülni az oxigén-élelvezetésre, endotrachealis intubációra vagy tracheotomiára.

A volumen-vesztés mesterséges kolloid oldattal pótoljuk, bár ez is okozhat túlérzékenységi reakciót.

A katecholaminokról: Az adrenalin mindig volumenpótlással együtt adjuk. A dopamin broncho-constrictio esetén tilos. Noradrenalin csak adrenalin vagy dopamin sikertelenség esetén adható.

Bevethető további fontosabb gyógyszereink: Histamin-antagonisták, glukokortikoidok, theophyllin. Utóbbi

kizárólag bronchospasticus reakcióban.

[Ref.: *Normalisan a szervezetbe először behatolt kórokozót 6-8 nap alatt a SIRS tisztító vihára küzdi le. Eközben Ig-ok és memória sejtek képződnek (immunizáció), amelyek birtokában az immunissá vált egyed már észrevétlenül vészeli át ugyanannak a kórokozónak az ismételt infekciót: Az immunreakció protektív.*

Egyesekben némely antigénre adott ismételt, azaz szenzibilizálódás után létrejött immunválasz másképpen (görögül allos, allé) zajlik le, a reakció allergiás. Ilyen immunállapotban a saját szövetekből gátlástalanul kiszabaduló különböző mediátorok önkárosító immun vihart okoznak, a gazda sebezhetővé válik. E túlérzékenységi reakció azonnali, legsúlyosabb változatát Richet és Portier 1902-ben anaphylaxiának, védtelenségnek nevezte. Ma már tudjuk, e megjelölés olyan túlhaladott, mint a napkelte-nyugta.]

Kollár Lajos dr.

Toxin-közvetített streptococcus és staphylococcus betegségek. Manders, S. M. (Division of Dermatology. University of Medicine and Dentistry of New Jersey-Robert Wood Johnson Medical School at Camden, New Jersey): J. Am. Acad. Dermatol., 1998, 39, 383.

A pathogen strepto- és staphylococcusok keringő toxinokat termelnek, amelyek gyakran szuperantigénként hatnak és súlyos betegségeket váltanak ki. G. Washington is virulens streptococcus fertőzés következtében hirtelen halt meg.

Hagyományosan az antigént (= Ag) az Ag-t prezentáló sejt feldolgozza, majd annak egy protein részét a sejt felszínén az MHC II árkába kitérveli. Ezután az Ag-MHC II komplexum kölcsönhatásba lép a T-sejt receptorral, amely citokin termeléssel és immun-aktivitással válaszol.

A szuperantigén megkerüli az immunválasz típusos sorrendjét. Az Ag-t prezentáló sejt nem dolgozza fel az Ag-t, hanem az Ag az árkon kívül közvetlenül kapcsolódik az MHC II komplexumhoz, így a T-sejttel nem specifikus módon érintkezik. Mivel a hagyományos Ag-t a T-sejt-receptor

mind az öt eleme (V-, J-alfa, J-, D-, V-béta) felismeri, a szuperantigént csaknem egyedül a V-béta különbözteti meg.

Mivel a V-béta génből csak kevés létezik, a szuperantigén-T-sejt interakció a teljes T-sejt populációnak 5-30%-át, míg a hagyományos Ag-T-sejt kölcsönhatás 0,01-0,1%-át aktiválja. Mindez masszív T-sejt-aktivációt és citokin termelést eredményez (TNF-alfa, IL-1, IL-6) klinikai következményekkel: láz, kiütések, hypotensio, szövetkárosodás, shock.

Toxin-közvetített betegségek:

Toxikus shock szindróma (TSS) a szuperantigén okozta kórképek példája. Valamikor a nők tampon használatára vezették vissza, de előfordul influenza, sinusitis, tracheitis, HIV-infekcióban, égési sérülések és szülés után is.

Klinikailag jellemzője a láz, a hypotensio, a diffúz foltos erythroderma. Gyakran scarlatiniform kiütések is jelentkeznek főleg a hajlatokban. A tenyerek és talpak erythemája és oedemája. Málnanyelv. A tenyerek és talpak a betegség kezdete után az 1-2. héten hámlanak. A sokszervi megbetegedés gastrointestinalis, muscularis, renalis, hepaticus, haematológiai és központi idegrendszeri tünetekben nyilvánul meg.

Scarlat. Elsősorban az 1-10 év közötti gyermekek betegsége. A bőrtüneteit az SPE (streptococcus pyrogenic exotoxin) okozza, amely a streptococcusok termékeire adott, megelőző expozíciót feltételező, késői típusú felfokozott hypersensitivitás megnyilvánulása. Ezért ritka a scarlat a csecsemő korban.

Hirtelen kezdődik lázzal, torokfájással és mucocutan tünetekkel. A törzson és a végtagokon finom papuláris erythemás „dörzspapír” kiütések jelennek meg. A száj körüli terület sápadt. A hajlatokban petechiális csíkok. Pharyngo-tonsillaris pír és vízenyő, a szájpadon pontszerű erythemás-petechiális makulák. Málnanyelv. A lábadozási szakban a tenyerek és a talpak nagy, vastag lemezekben hámlanak.

Nekrotizáló fasciitis (NF). [Ref.: Régi nevén phlegmone.] Gyorsan terjedő légyszövet-infekció szisztémás toxicitással és magas mortalitással. Többféle aerob és anaerob kórokozó hozhatja létre gyakran kombinálód-

va. Hajlamosító tényezők: trauma, diabetes mellitus, immunszuppresszió, veseelégtelenség, arteriosclerosis, odontogen infekció, malignitás, alkoholizmus.

A streptococcus gangraenát vagy II. típusú NF-t pyrogen exotoxin okozza, amely valószínűleg szuperantigénként hat és járul hozzá a rendszerbetegséghez. Bárhol felléphet, de leggyakoribb a végtagokban. Helyi fájdalom, pír, oedema, gyorsan terjedő cyanosis, hólyagképződés és nekrosis kíséri. Kezeletlenül gangraenába megy át súlyos általános tünetek mellett: láz, szorongás, tachypnoe, hypocalcaemia.

Psoriasis. A psoriasis punctata pathogenesisében az aktiválódott T-sejtek és a bakteriális szuperantigének működnek közre. A beteg normális bőrébe intradermálisan adott streptococcus kivonat szövettanilag a psoriasisához hasonló elváltozást hoz létre. A betegből származó T-sejtek fokozottan adnak választ az A csoportú streptococcus antigénre. A beteg bőrelváltozásaiban és azok környezetében a V-béta 2-pozitív sejtek feltűnően elszaporodtak.

A szerző tárgyalja még a streptococcus TSS-t, a RED-et (recalcitrant, erythematous, desquamating disorder), a toxin-közvetített erythemát, a staphylococcus scalded-skin szindrómát, a Kawasaki-kórt és az atopiás dermatitist.

[Ref.: Az MHC II szerepe: A T-sejt csak akkor reagál az idegennek felismert antigénre, ha mellette a saját markerét is érzékeli. A virágon gyűjtötgető vagy a szobánk ablakán mászkáló méh szelíd, de a saját fészke közelében már agresszív: A kettős felismerés biológiai elve.]

Kollár Lajos dr.

Haematológia

Thrombopoietin. Kaushansky, K. (Division of Hematology, University of Washington, USA): N. Engl. J. Med., 1998, 339, 746.

Mint a kitűnő review-ben olvashatjuk, thrombopoietin (TPO) első leírása és elnevezése negyven évvel ezelőtt Szegeden történt, s az emberi savóban kimutatható thrombopoetikus aktivitás főbb sajátosságait hazai szerzők

először 1958-ban közölték az Acta Haematologica-ban (Basel). Ezt csak 1994-ben követte a TPO előállítás (klónozása) s 1999-re várható gyógyszerként forgalomba kerülése. A témakör világszerte elismert „vezére”, a review szerzője, K. Kaushansky, aki 1998 óta a legtekintélyesebb haematológiai szaklap, a Blood főszerkesztője lett.

A TPO experimentális és klinikai vizsgálata két formában történik: az egyik rekombináns humán TPO (353 aminosavból álló glycoprotein), a másik csonkított, polyethylen-glycollal konjugált szénhidrántmentes forma. Utóbbi ugyanolyan hatásokat fejt ki, mint az előbbi, de lassabban eliminálódik. Kaushansky szerint a vérelemekképzés mindegyik fázisára hat, beleértve a haemopoetikus őssejtet is: legfontosabb hatása a keringő thrombocytaszám jelentős emelkedése, amely pár nap múlva jelentkezik, de a szerz abbahagyása után néhány nap múlva fokozatosan megszűnik. Elsősorban a májban, részben a vesében keletkezik. (Utóbbi először szintén Szegedről, néhai Krizsa Ferenc közölte.)

A thrombopoetinaemia fő kiváltó ingere: jelentősebb thrombocytopenia – de csak akkor, ha a csontvelőbeli megakaryocytá-massza receptorai a TPO-t nem nyelik le. Nem kerül sor TPO-aemiára akkor sem, ha a keringő thrombocytaszám magas, az ép thrombocyták szintén rendelkeznek TPO-receptorral. A magas plazma-TPO-szint klasszikus klinikai példái: erélyes cytostatikus kezelések vagy malignus folyamatok okozta veszélyes hypomegakaryocytás thrombocytopenia, illetve csontvelőelégtelenség. Ez utóbbi nagy csoport jelölte a TPO-kezelésnek különösen azért is, mert a megakaryocytá/thrombocytá rendszer fajlagos befolyásolása mellett TPO farmakológiai adagjai a többi myeloid sejtszrendszer stimulálásában is részt vesznek. Külön terület lehet majd a thrombocytá-donorok TPO előkészítése: eddigi tapasztalat szerint a thrombocytá apheresisek és a recipiensek szövödményeinek száma lényegesen csökkenthető lesz.

A szerrel kapcsolatos klinikai tapasztalat nem említ lényeges kedvezőtlen hatást. Röviden említésre kerülnek egyéb, a thrombocytosis előidézésére használható szerek, így elsősorban IL (interleukin)-11.

[Ref.: Befejezésként, örömmel írom le, hogy a nagyszámú, súlyos beteg kezelésében a közeljövőben előtérbe kerülő új szer magyarországi születését a közelmúltban fedőlapján és szerkesztői közleményben nyugtázta a tekintélyes amerikai J. Laboratory and Clinical Medicine. Ezekben a munkákban döntő, pioneer szerepe volt Tanos Bélának, Rák Kálmánnak, Lehoczky Dezsőnek, valamint néhai Cserhádi Istvánnak és néhai Krizsa Ferencnek. A szert forgalomba hozó cégek hatalmas bevételre számíthatnak. Kár, hogy a hazai csoport nem kapta meg a kellő támogatást, s annak vezetőjét az első leírás Svájcban történő megjelenésével egy időben az egyetemről eltávolították. A kutatás fennmaradása Rák Kálmán professzor érdeme.]

Kelemen Endre dr.

Computer tomographia

A myelolipoma CT és pathológiai jellemzői. Kenney, P. W. és mtsai (Dept.'s of Radiology and Pathology, Armed Forces Institute Washington): Radiology, 1998, 208, 87.

A myelolipoma ritka előfordulása, tumort utánzó elváltozás, mely zsírt és haemopoetikus részleteket tartalmaz. Leggyakrabban a mellékvesékben fordul elő, önmagában tünetmentes. A szerzők 17 év anyagát áttekintve és a szövettani leletekkel összehasonlítva ismertetik a myelolipomák jellegzetes CT megjelenési formáit. 74 betegnél 86 myelolipomának megfelelő elváltozást találtak, ezek közül 72 a mellékvesékben helyezkedett el. Klinikopathológiailag 4 jellemző formát lehet elkülöníteni: 1. CT-vizsgálattal az elváltozáson belül zsír és esetleg kevés mészsűrűség mérhető. 2. Bevérzett myelolipoma. A klinikai tünetek is akut vérzésre utalnak. CT-vizsgálat során zsírra, és vérré jellemző értékek mérhetők. Meszesedés előfordulhat. 3. Extraadrenális megjelenés. Retroperitonealis elhelyezkedésű képlet, mely csak zsírt tartalmaz, benne mészsűrűség nem volt kimutatható. 4. Más jellegű mellékvese elváltozáson belüli myelolipomára jellemző góc. (Congenitalis adrenalis hyperplasia, adenoma.) A klinikai képre az endokrin diszfunkció tünetei jellemzőek. A zsír

mellett az esetek közel felében a gó-
cokban meszesedés is látható. A na-
gyobb átmérőjű (10 cm) elváltozások-
ban a bevérzés gyakoribb. CT megje-
lenésében az izólát, illetve más gócos
képletekben lévő myelolipomák kö-
zött van jelentős eltérés.

Puskás Tamás dr.

Psychiatria

A poszttraumás stressz-betegség.
Boerner, R. J. és Möller, H.-J. (Psy-
chiatrische Klinik und Poliklinik der
LMU München, Németország):
Psychopharmakotherapie, 1998, 5, 2.

A poszttraumás stressz-betegség
(PTSD - Posttraumatic Stress Dis-
order) 1980-ban került bevezetés-
re a DSM-III pszichiátriai diagnosztikai
rendszerbe, de eddig kevés figyelmet
fordítottak rá. Elég gyakori beteg-
ség, 21-30 éves kor között a férfiak
6%-a, a nők 11%-a szenved benne.
A betegség 22,6%-ában agoraphobiával,
19,7%-ában egyszerű phobiával,
15,8%-ában szociális phobiával együtt
fordul elő, de kísérheti a depressziót és
a szenvedélybetegséget is. Ez megnehezíti
a diagnózist. A PTSD olyan szorongásos
kórkép, ahol a személy a súlyos pszichés
traumára intenzív félelemmel, tehetetlen-
séggel vagy rémülettel reagál. Jellemzője,
hogy a traumát állandóan újra-
éli kényszerű visszaemlékezések
vagy rémálmok formájában. A beteg
tartósan kerül a traumával összefüggő
ingereket és az általános emocionális
válaszkészségének a bénulása jellemzi.
Nemcsak katasztrófák vagy háborús
szituációk okozhatják, hanem a mindennapi
élet tragikus eseményei is, mint a súlyos
balesetek, jelenlét mások halálánál vagy
bűncselekményeknek való áldozatul esés.
A pszichés traumával összefüggő inger-
kerülés először szituációspecifikus,
de később generalizálódhat, amiért a
betegség az agoraphobiával összeke-
verhetővé válik. A betegség kezelésében
egyaránt szerepet játszik a farmakoterápia
és a pszichoterápia.

PTSD pathomechanizmusát illetően
a tanult segítség-nélküliség, a kindling
és az ópiátrendszer működészavara
jöhet szóba. A Seligman által felállított
tanult segítség-nélküliség modellben
állatkísérletekben a

rendszeres, megoldhatatlan sokkoló
konfliktusok passzivitáshoz és csökkent
reagálási készséghez vezetnek, ami a
depressziós szindrómával analóg állapot.
Kezdetben fokozódik, majd csökken a
noradrenergias működés a központi ideg-
rendszerben. A locus coeruleus, mint az
agy noradrenergias riasztó rendszere,
központi szerepet játszhat ezen állapot
kifejlődésében. Emiatt elvileg a triciklusos
antidepresszívumok, a monoaminooxidaze
bénítók, a benzodiazepinek és a klonidin
hatásos lehet PTSD-ben, mert mindannyian
befolyásolják a locus coeruleus működését.

A kindling modell azon alapul, hogy a
rendszeresen ismétlődő külső alatti
ingerek szenzibilizálják a limbikus
rendszert, aminek a következménye a
neuronok alacsonyabb küszöbű rátája.
Így rendszeresen ismétlődő pszichotraumák
működészavart okozhatnak. Az ópiát-
rendszer érzékenységet az a megfigyelés
veti fel, mely szerint az ópiát antagonistá
naloxon csökkenti a stressz indukálta
analgesiat.

Az amitriptylin kezelés négy hét után
a depressziós, nyolc hét után a szorongásos
tüneteket javította, de a PTSD specifikus
tüneteket nem befolyásolta. Az imipramin
és a phenelzin javította a visszatérő
traumatikus élmények szindrómáját, de
nem befolyásolta az elkerülő magatartást.
A phenelzin kezelés eredményesebb
az imipramin terápiánál. A desipramin
csak a depressziós tünetegyüttest
javította, a PTSD tüneteire nem hatott.
A fluvoxamin kis mértékben hatásos
PTSD-ben. Hat hét után a fluoxetin
eredményesen befolyásolta a PTSD
tüneteit. Elsősorban a hyperarousal
tünetegyüttese javult. A sertalin is
hatásos a PTSD specifikus tünetek
kezelésében. Eredményes a PTSD-ben a
buspiron alkalmazása is. A carbamazepin
elsősorban a hyperarousal, ellenségesség,
insomnia és a traumatikus élmények
visszatérésének tüneteit javította. A
propranolol a PTSD specifikus tünetek
közül csak néhányra hatott, emellett
depressziót, bradycardiát és gyengeséget
okozó mellékhatása volt. A clonidin
kezelés is eredményes lehet PTSD-ben.
A benzodiazepinek közül az alprazolamnak
pozitív hatása van a PTSD szimptomatikára.
Javulást írtak le a clonazepam
kezelés mellett is. Hatásos lehet

a lítium terápia. Érdemes megjegyezni,
hogy eddig nagyon kevés tapasztalat
gyűlt össze a PTSD farmakoterápiájára
vonatkozóan.

Molnár Gábor dr.

Szexológia, szexuálpárológia

**Az erekciós diszfunkció kezelése per
os adott Sildenafilfillet.** Goldstein, I. és
Mtsai (Boston University Medical
Center, Boston, USA): N. Engl. J. Med.,
1998, 338, 1397.

Az erektilis diszfunkció (ED) a fel-
mérések szerint csak az USA-ban
közel 30 millió férfit érintő probléma.
A legutóbbi időig nem volt hatékony
szájon át szedhető gyógyszer az erekci-
ó elősegítésére. A merevedés létre-
jöttében kulcsszerepe van a corpus
cavernosum simaizomzat relaxációjának.
Ma már ismert, hogy szexuális ingerlésre
a c. cavernosumban nitrogén-monoxid
(No) szabadul fel, ami a ciklikus GMP
keletkezését segíti elő. A cGMP máig
még nem teljesen tisztázott, de alapvető
szerepet játszik a simaizom relaxáció
létrehozásában.

A Sildenafilfillet olyan szájon át
szedhető foszfodiesteráz inhibitor, ami
szelektíven csökkenti a cGMP lebontását
a c. cavernosumban, ezáltal fokozza a
szexuális stimulációra bekövetkező
erekciót. A szer klinikai kipróbálásában
több tucatnyi intézet vett részt az USA-
ban. Két vizsgálatot végeztek. Az első
egy kettős vak, placebo-kontrollált
vizsgálat volt, amiben 532 ED-ben
szenvedő férfi vett részt. A vizsgálati
alanyok 24 héten át 25,50 vagy 100 mg
Sildenafilfillet, vagy placebo-t vettek be
a szexuális együttlét előtt 1 órával. A
másik vizsgálatnál 329 férfi kapott 50 mg
Sildenafilfillet vagy placebo-t 12 héten
át. Az adagot csökkentették, vagy
emelték, a hatékonyságtól és a mellékhatás-
októl függően. Mindkét vizsgálat
elején és végén standardizált kérdőív-
es módszerrel mérték fel a merevedésben
és a nemi élet terén jelentkező változások
át. Mindkét vizsgálatban a résztvevők
között főleg organikus eredetű (diabetes,
hypertonia, ér- és szívbetegség stb.)
ED-ben szenvedők voltak, de pszichés
és vegyes ED is reprezentálva volt
kisebb arányban.

Az első vizsgálatban a behatolás-hoz megfelelő erősségű erekció gyakorisága 60, 84 és 100%-kal nőtt, azoknál akik 25,50 vagy 100 mg Sildenafililt kaptak, míg a placebo csoportnál 5%-kal. A javulás mértéke független volt az ED kórereditétől. Az erekció tartóssága ebben a vizsgálatban 121, 133 és 130%-kal nőtt az adagtól függően, míg 24%-kal a placebo csoportnál.

A második vizsgálatnál az erekció erőssége 95%-kal, tartóssága 140%-kal nőtt a Sildenafililt kapóknál, míg a placebo szedőknél ez 10%, illetve 13% volt. A szexuális együttléttel való elégedettség és az orgazmus szintén szignifikánsan javult a placebo csoporthoz képest, míg a nemi vágy nem változott számottevően egyik csoportban sem. A behatoláshoz elegendő erősségű erekció elérésének az aránya összefüggést mutatott a szer adagolásával. A hatékonyság 72%, 80% és 85% volt a 25,50 és 100 mg Sildenafililt szedőknél.

A mellékhatások miatt 4 beteg (1%) hagyta abba a kezelést. A leggyakoribb mellékhatások között az átmeneti fejfájást, a kipirulást, az emésztési zavarokat és náthát, valamint az átmeneti látási zavarokat említik. Ezek előfordulási gyakorisága az alkalmazott adag nagyságával nőtt. Priapizmus nem fordult elő.

A vizsgálatok eredményeképpen megállapították, hogy a Sildenafilil kezelés javította a szexuális működést az ED-ben szenvedőknél. Az adag növelésével nőtt a gyógyszer hatékonysága. A hatékonyság hasonló volt a különböző eredetű ED esetén. A vizsgálatban résztvevők nemi vágya normális fokú volt, és ezt a kezelést nem befolyásolta. A kezelés jól tolerálható volt. A gyakoribb mellékhatások enyhék voltak. A mellékhatások az enyhe értágító hatásból erednek. A szívben enyhe értágító hatás jelentkezhet, de a szer nem hat a frekvenciára.

Fekete Ferenc dr.

Toxicológia

Görög kerámiacsésze okozta ólommérgezés. Autenrieth, T. és mtsai (Medizinische Klinik des Paracelsus-Krankenhauses Ruit, Ostfildern): Dtsch. Med. Wschr., 1998, 123, 353.

Huszonnégy éves nőnek két hete dif-fúz, kólikás hasi panaszai vannak. Ob-stipál. Két nap óta a légzéssel össze-függő mellkasi fájdalmakat érez, kö-hög, a köpete néha véres. Egy hete már járt egy másik kórházban, ahol gastritist diagnosztizáltak. A keze-lésre nem javult, ezért nőorvoshoz fordult, aki adnexitise miatt antibio-tikumot rendelt. Az állapota tovább rosszabbodott.

A szerzők intézetében a kissé izga-tott beteg jó általános állapotban volt, tachyprnoés (25/min.). Mély belégzés-kor bal oldalt fáj a mellkasa. A ha-sában diffúz, nem lokalizálható nyo-másérzékenységet és élénk bélhan-gokat észleltek.

A vérképe mikrocitás anaemiát mutatott. Hb-koncentráció 9,3 g/dl, MCV 85 fl, haematokrit 28,1% vvtest-szám 3 310 000, anisocytosis, polychromasia, az erythrocyták bazofil szemcsézettisége. Az anaemiájának a tisztázása végett történt vizsgálatok (ferritin, vas, fehérje, elektroforézis) nem vezettek eredményre.

A hasi panaszok miatt immobili-zált betegben a légzéssel összefüggő mellkasi fájdalom, a véres köpettel járó köhögés, az enyhe nikotin-abú-zus és fogamzásgátló szedése felve-tette a tüdőembólia gyanúját, de ezt az elvégzett vizsgálatok kizárták.

A diffúz, nem lokalizálható panaszok miatt porphyriára is gondoltak. A 24 órás vizeletben az össz-porphyrin koncentráció jelentősen magas volt. A további kutatások eredményeként az össz-konstelláció ólom okozta toxikus porphyrin-anyagcse-rezavart igazolt. A vérben az ólom szintje igen emelkedett. A leletek megmagyarázzák a mikrocitás anaemiát az erythrocyták bazofil szemcsézettisével.

A beteg a magas porphyrin-szint miatt glukóz infúziókat és szénhid-rátrb étrendet kapott, amire a panaszai jelentősen javultak, majd DMPS-t (2,3-dimercapto-1-propánszulfonsavas NA-só) kezdtek adni. A kezelés gyors panaszmentességet eredményezett, a beteg 4 hónap alatt detoxikálódott. Mellékhatások nem léptek fel.

Betegüknél munkahelyi ólom-ex-pozíció nem állt fenn, a családtagjai egészségesek, így az ólommérgezés-nek csak egyedi forrása lehet. Rá-kérdezésre a beteg elmondta, hogy Kréta szigetéről kerámiacsészét hozott, amelyből két és fél hónapon át

naponként kétszer citromos teát fo-gyasztott. A feltevést a kémiai vizs-gálat is megerősítette.

Ólommérgezésben a nehéz fém kü-lönböző sejtenzimekben rakódik le, és porphyrin-anyagcsezavart okoz. A mérgezés vezető tünetei: hasi gör-csök obstipációval, nephropathia, anaemia, az erythrocyták bazofil szemcsézettisége, neuro- és myopa-thia. Az utóbbiak megmagyarázzák a fáradékonyságot és az esetünkben nem típusos mellkasi fájdalmat.

A mérgezés forrása lehet ólomgöz, forrasztó páka, akkumulátor üzem, ólom tartalmú benzin, festék, lakk, ötvözet, máz, sörétes fegyver sörétje, ha bennmaradnak a golyók, evj-eszköz, edény, ha abba savanyú folya-dék kerül és „a pirosra festéshez míni-ummal, cinóberrel szennyezett ma-gyar paprika por használata”.

Az ólommérgezés is hozzájárult az ókori Róma arisztokratáinak a ki-pusztulásához.

Kollár Lajos dr.

Égészségmegőrzés

Újabb eredmények a népegészség-ügyben. Scally, G. (NHS Executive South and West, Bristol, U. K.): BMJ, 1998, 317, 584.

A szerző személyes tapasztalatai és az aktuális szakirodalmi ismeretek alapján mutatja be a népegészségügy legújabb eredményeit és utal a várható változásokra.

A népegészségügy eredményessé-gének megítélése nem könnyű fel-adat, mivel a sikert végső soron a la-kosság egészségi állapotának javulása jelenti. A mérhetőséget a populáció egészségi állapotát befolyásoló tényezők (genetikai, környezeti, társadalmi tényezők és az egyén életmód-ja) komplexitása és a változások hosszú évek, évtizedek alatti kialakulása is nehezíti. Az egészségi állapotot meghatározó tényezők megismerése, ezen tényezők kontrollálása, a korai diagnózis és kezelés a népegészség-ügy építőkövei.

Epidemiológia. Az utóbbi évtizedekben a megelőzés a krónikus beteg-ségek rizikófaktorainak megismeré-sére és a felnőtt populáció visel-kedésváltozására, ill. változtatására koncentrált, főként a dohányzás, a

mozgás és a táplálkozás terén. A legújabb epidemiológiai kutatások eredményeként szemléletváltozás várható a megelőzés területén. Barker és mtsai feltételezik, hogy a felnőttkorban előforduló krónikus betegségek kialakulásának valószínűsége már a születés előtt vagy közvetlenül a születés után „programozódik”. Így a rizikófaktorok felnőttkorban történő csökkentésére való törekvések mérséklődésével párhuzamosan növekvő hangsúly helyeződik a születés előtti és a kora csecsemőkori időszakra.

Információ. A populációban előforduló betegségek incidenciája és prevalenciája, a születésekre és halálásokra vonatkozó demográfiai adatok és a háztartási statisztikák eredményei döntő fontosságúak a népegészségügyi szakemberek számára a lakosság egészségi állapotának megítélése során. A népegészségügyi tevékenységek hatékonyságát növelné és az egészségpolitikai döntéseket is segítené a nem fertőző betegségekkel kapcsolatos surveillance létrehozása az Európai Unió országaiiban. Az Európai Közösség 13,8 millió ECU-t ajánlott fel a Népegészségügyi Figyelő Szolgálat (Public Health Observatory) létrehozására.

Szűrés. A populációs szintű szűrések a század elejére vezethetők vissza. Az elmúlt évtizedek során egyre szaporodott a lehetséges szűrési tesztek, programok száma. A nagyfokú növekedés miatt meghatározásra kerültek a szűréssel kapcsolatos követelmények, ill. kritériumok (fontos egészségügyi probléma, kezelhetőség stb.). A kritériumok alkalmazásával kapcsolatos gyakorlati nehézségek szükségessé tették tudományosan megalapozott állásfoglalások kidolgozását a szűrési programokkal kapcsolatosan. Ezen a téren fontos előrelépést jelent, hogy Angliában megalakult a Nemzeti Szűrési Tanács (National Screening Committee), amelynek feladata a lehetséges szűrési programokkal kapcsolatos tanácsadás. Az egyik első ajánlása a fenti tanácsnak az, hogy a prostata carcinoma szűrését ne vezessék be. Megállapították azt is, hogy bizonyos területeken problémát jelent az emlő- és a méhnyakrák szűrés minőségének garantálása is.

Dohányzás. Az Európai Unió Minisztertanácsa támogatja a dohányzás reklámozásával kapcsolatos tilalmi

intézkedéseket. A dohányzás az egyik legfontosabb oka a fejlett országokban a megbetegedéseknek és a halálásoknak, ezért a dohányzás elleni küzdelem a népegészségügyi törekvések élén kell, hogy szerepeljen. A dohányzás elleni küzdelem másik nagy területe a nemdohányosok jogainak biztosítása. Egy 1997-es tanulmány bizonyítja az okozati összefüggést a környezetünkben lévő dohányfüst és az ischaemiás szívbetegegek és a tüdődaganat között.

Új klinikai módszerek menedzsmentje. A hatékonyság és a hatásosság kérdése egyre inkább előtérbe kerül a klinikai gyakorlatban. Az új gyógyszerek, technológiák és műszerek korában egyre fontosabb területté válik az egészségügyben az ún. eljárás értékelés (technical assessment), melynek során objektív adatok alapján vizsgálják egy adott eljárás gazdaságosságát és az egyén, ill. a populáció egészségi állapotára gyakorolt hatását.

Paulik Edit dr.

Orvosi statisztika

Carotis endarterectomia epidemiológiai igénye egy angol egészségügyi kerületben, Kielégített ez? Ferris, G., Roderick, P., Smithies, A. és mtsai (Southampton Általános Kórház, Southampton, Nagy-Britannia): *BMJ*, 1998, 317, 447.

Wessex „megyében” Southampton központtal felmérés készült, hogy a végzett carotis rekonstrukciók száma megfelel-e a stroke morbiditás, mortalitás támasztotta igényeknek. Rendkívül tanulságos összeállítás. Az 1991–1992. évi adatokat vetik össze az 1995–1996. évi tevékenységgel. Párhuzamot vonnak az oxfordi hasonló aktivitással. Egyrészt ismertetik a stroke halálozás területi országos adatait, másrészt a végzett műtétek számát. A logikus adatközlés légiónyi ismeretet közöl 5 kéthasábos oldalon 5 táblázattal és 21 irodalmi idézettel. A legfontosabb összefüggéseket felsorolásszerűen az alábbiakban adom közre:

– Az Egyesült Királyságban (Anglia) a stroke a harmadik halálok: 64 000 vascularis agyi halál az összes mortalitás 12%-a.

– A carotis endarterectomia angliai indikációja azonos a hazánkban használttal (amaurosis fugax, T. I. A., tünetmentesen 70%-os stenosis felett).

– A 65 év alatti stroke mortalitás 1990–1992-ben 9,63/100 000 Oxfordban és 9,75 Wessexben.

– A régió minor stroke és TIA (transiens ischaemiás attack) előfordulása (mint fő indikáció a carotis sebészetre) 153/millió lakos. Ennek alapján az elvégzett és elméletileg igényelt műtét aránya 0,47. A vizsgált utolsó három évben 0,38-ról 0,59-re emelkedett.

– 1995–1996-ban Wessexben 266 carotis műtét történt (89/millió lakos). 1991–1992-ben ez a szám csak 104 volt (35/millió lakos). A tevékenység növekedése állapítható meg.

– 0–54 éves volt az operáltak 7%-a, 55–64 éves 22%-a, 65–74 éves 47%-a és 75–84 éves 22%-a, 85 év felett 2%-a.

– Bénulásos állapot 19/100 000 volt évente. Wessex lakossága 1994-ben 2,98 millió fő volt.

– A magánpraxisban ellenőrizhetetlen a végzett műtétek száma, becslés szerint ez azonban a teljes szám 13%-ára tehető.

– Idősebb korban és nőknél a betegség előfordulása alacsonyabb, mint fiatalabb férfiakon.

– A feltárt és kezelt betegségek arányában régióként szocioökonómikus tényezők is szerepet játszanak.

– Szerzők kijelentik, hogy a carotis endarterectomia effektív eljárás („robust evidence”) symptomatikus carotis betegségben és 70–90%-os stenosis esetén.

– Jelenlegi aktivitást – megítélések szerint – duplájára kell (kellene) emelni.

– A carotis műtétek számában Wessex tartományon belül 6 sub-regiót megkülönböztetve jelentős különbségek mutatkoznak (4–12/100 000 lakos).

– A szervezési aktivitást és különösen a diagnosztika megerősítését szükségesnek tartják.

[*Ref.: Az érdeklődő olvasó méltán tarthat számot arra, hogy a magyarországi adatokkal összevesse az olvasottakat. Az Országos Érsebészeti Intézet 1997. évi adatait közlöm:*

– A stroke mortalitás az első hazánkban a halálokok között: 195,7/100 000 lakos.

– 1997-ben 1955 carotis rekonstrukció történt Magyarországon.

195/millió műtéti arány hízelgő európai létünk bizonyításakor, de szükséges mellé tenni az angol (vidéki!!) 153/millió szükséglethányadot a nálunk csak becsült 250-300/millió elvárással (0,78-as index).

- Magyarországon évente 35 000 vascularis cerebialis eseményt regisztrálnak, amelynek negyede végleges stroke-nak minősíthető.

- 1997-ben vascularis okok miatt rokkanttá nyilvánítottak száma (stroke és más vascularis megbetegedés együtt IX. főcsoport) 13 598 volt (OEP, Orvostudományi Intézet 1998). Ez a rokkantak 22%-át jelenti. Fenti nőmenklatúra szerint ez 135/100 000 főt jelent. Ha ebből negyedét taksáljuk cerebrovascularis eredetre (nincs adat), akkor 34/100 000 a rokkantsági arány az angol 19/100 000-rel szemben.

A Magyarországon nagyon figyelemre méltó közleményt melegen ajánlom tanulmányozásra és arra, hogy adatokra támaszkodó aktivitásunkat növeljük.]

Nemes Attila dr.

Orvosi szociológia

A gazdasági élet változásai, a bűnözés és a halálzási krízis Oroszországban: regionális analízis. Wallberg, P. és mtsa (Dept. of Public Health and Caring Sciences, University of Uppsala, S-751, 85, Uppsala, Sweden): BMJ, 317, 312.

A szerzők a hivatalosan közzétett statisztikai adatok elemzésével vonnak le következtetéseket az orosz állam európai régiójában élő lakosság életviteléről, gazdasági helyzetéről és ezzel összefüggésbe vonható halálzási adataiból.

Az elemzők maguk is tudják, hogy a statisztikák adatai csak megközelítőleg fedik a valóságot, néhány mutatót kiválasztva, azonban megpróbálják feltárni, hogy mi okozhatja, vagy hogy pontosabban milyen mutatók változtak együtt a romló halálzási statisztikával.

A várható átlagéletkor csökkenése a munkanélküliség és a munkás átvándorlás mutatóival mutatott a legszorosabb kapcsolatot. Azokon a területeken, ahol a legnagyobb volt a gazdagság 1990 előtt és ahol a legtöbb munkahely átszervezésre került ott

volt a legnagyobb mértékű a romlás. A szolidaritás mértékéül használt bűnelkövetési mutató is ugyanezen a területeken volt a legmagasabb. Bevonták az elemzésbe egyes területek alkoholfogyasztását is, de annak tudatában, hogy igen magas az illegális alkoholtartalmú italok forgalmazása. Az átlagfizetés a számolási alapot képező 1990. évben 194 rubel volt 50 ezer háztartás adatainak felvétele alapján. Az értékelés alapját a férfiak várható élettartamának csökkenése alapján végezték el négy csoportba sorolva. A legnagyobb mértékű csökkenés 8,6 év volt, míg a „legjobb” csoportban csupán 4,97 év.

A nőknél a várható élettartam csökkenés jobb: a 4,12 éves csökkenéssel szemben a „legjobb” területen csupán 2,55 év a romlás 1990 és 1994 között. A romlás mértéke egyértelműen az északi területekre korlátozódott és főleg a városokra volt jellemző. A legszomorúbb, hogy a halálzási növekedése a legnagyobb mértékű a 30 és 54 év közöttiek körében volt. A gyermekhalálzási a vizsgált időszakban majdnem változatlan volt. A felső és alsó halálzási különbség szerint kialakított negyedik között a kórokok között nagy jelentősége volt a baleseteknek és a szív és éreredetű betegségeknek. A rákos halálzási mutatók a különböző várható élettartamú csoportokban megközelítőleg egyforma volt. A választott mutatók megbízhatósága behatárolt, mert csak a nagy- és közepes méretű vállalatok esetében áll rendelkezésre a munkaerő-vándorlás mértéke. A másik jellemzője az átalakulásnak, hogy azokon a területeken ahol szám szerint legnagyobb volt az anyagi gyarapodás ott jöttek létre a legnagyobb szociális különbségek, ott nőtt a legnagyobb mértékben a bűnözés is. A gyilkosságok arányát tekintve ez a regisztrált bűnesetek csupán 1,2%, nem tudni a be nem jelentett bűnesetek számát. Az biztos, hogy ez a környezet nem kedvezett a kisvállalkozásoknak.

A szerzők végső elemzésükben a várható élettartam nagymértékű csökkenését négy összetevőre vezetik vissza.

1. Az elszegényedés, a korábban jól fizetett nehéz fizikai munkát jutalmazó extra fizetések megszűntek és nehéz helyzetbe juttatták pszichésen is a családfenntartókat.

2. Környezeti ártalmak, amelyek azelőtt többé kevésbé kontrolláltak voltak most sokkal rosszabb a környezet helyzete. Romlott tovább az egészségügyi ellátás is, bár az a réteg amelyben a legnagyobb számban nőtt a halálzási nem igazán orvosi ellátás-függő.

3. A változás mértéke abban a korosztályban a legnagyobb, amelyik a legjobban igyekszik bizonyítani hasznosságát és e téren elszenvedett kudarcjai erős pszichés stresszt jelentett számára.

4. Az előbbiekből kifolyólag ez az a réteg, amely kudarca, problémái felmerülésekor az alkohol felé fordult, még a korábbiakhoz képest fokozott mértékben. Erre utal a nagyszámú akut alkoholmérgezés kiváltotta halálzási.

Több korábbi vizsgálat eredményéhez hasonlóan az oroszországi gazdasági átalakulást követő egészségromlás, várható élettartam csökkenés, a munkanélküliség, illetve a munkanélkülivé válástól való félelem együttjárója a bűnözés növekedésével és az alkoholfogyasztás növekedésével együtt.

Farkas Ildikó dr.

WHO tájékoztató

A hepatitis B immunizáció felfüggesztésének nincs tudományos bizonyítékokon nyugvó alapja. WHO közlemény, 1998. október 2.

1998. október 1-jén a francia egészségügyi minisztérium bejelentette azt az elhatározását, hogy felfüggeszti a serdülők hepatitis B elleni rutinszerű immunizációját a francia iskolákban, miközben a gyermekek és nagy rizikójú felnőttek immunizációját folytatja. Ez az elhatározás annak az aggodalomnak a nyomán született, hogy a hepatitis B fertőzés elleni immunizáció kapcsolatban lehet a demyelinisációs betegségek, mint a sclerosis multiplex kialakulásával vagy fellángolásával. E feltételezésre alapozva az immunizáció ellenzői óriási nyomást fejtettek ki, miközben az oki kapcsolatnak nincs tudományos bizonyítéka.

A WHO külső neurológus, epidemiológus, immunológus és közegészségtani szakértők segítségével

gondosan áttekintette az arra vonatkozó tudományos bizonyítékokat, hogy vajon a hepatitis B vakcina okozhat-e demyelinisációs betegséget, mint amilyen a sclerosis multiplex. A WHO úgy hiszi, hogy a rendelkezésre álló tudományos adatok nem utalnak a hepatitis B elleni immunizáció és a központi idegrendszeri betegségek, ideértve a sclerosis multiplexet is, közötti oki kapcsolatra.

1981 óta több mint 1 milliárd dózis hepatitis B elleni vakcinát használtak fel kiemelkedő biztonságossággal és hatékonysággal. A vakcina 95%-ában hatékony a hepatitis B vírushordozó állapot megelőzésében. A hepatitis B elleni vakcina az első olyan oltóanyag, amely képes egy emberi tumor kifejlődésének megakadályozására, mivel a krónikus hepatitis B vírushordozók fokozottan veszélyeztetettek, hogy cirrhosisban vagy májcarcinómában haljanak meg.

Felismerve a hepatitis B elleni vakcina óriási értékét, a WHO 1992-ben javasolta, hogy valamennyi ország rutinszerűen építse be nemzeti oltási programjába a hepatitis B elleni immunizációt. Mostanig 100 ország tette ezt meg, és sok ipari ország kezdte meg a serdülők oltását ezen kívül.

Bár Franciaországban a gyermekek és veszélyeztetett felnőttek immunizációja folytatódik, a WHO aggódik amiatt, hogy Franciaország döntése megrendíti a hepatitis B elleni vakcinába vetett bizalmat, és más országok is arra az elhatározásra jutnak, hogy felfüggesztik, vagy elhalasztják a he-

patitis B elleni immunizációt. Jelenleg a krónikus hepatitis B vírushordozók száma több mint 350 millió, akikben igen magas a cirrhosis és májcarcinóma kifejlődésének kockázata.

Korábbi tapasztalatok vannak más vakcinákkal, mint pl. a diphtheria-tetanus-pertussis (DTP), hogy megalapozatlan feltételezések és vakcinaellenes információk a bizalom csökkenéséhez és alacsonyabb oltási arányhoz vezettek. Pertussis fertőzések esetek milliói és halálesetek százai követték néhány országban a DTP vakcina használatának csökkenését.

A WHO nyomatékosan ajánlja, hogy valamennyi ország, mely már rutinszerűen használja a hepatitis B elleni vakcinát nemzeti oltási programjában, továbbra is tegyen így, azok az országok, amelyek még nem használják a vakcinát, amint lehet, vezessék azt be.

Fehér János dr.

Megújított elkötelezettség szükséges, hogy a polio eradikáció megvalósítható legyen. WHO közlemény, 1998. október 8.

A WHO politikai és gazdasági elkötelezettséget sürget, hogy a polio eradikálását célzó világméretű kampány felgyorsítható legyen. 1988-ban a WHO, tagállamait is sok partner irodát tömörítő koalíció egyetértett a polio 2000-re történő eradikációjában.

Dr. Gro megállapítása szerint ez ideig a polio eradikációjában drámai haladást értek el, azonban az erő-

szívítéseket a továbbiakban is fenn kell tartani, ehhez azonban újabb forrásokra van szükség. Becslések szerint 600-700 millió dollárra lesz szükség 2000 végéig.

1998 nyarán két független tanácsadó szakértő megállapítása szerint megalapozott eradikációs stratégiákkal, ha azokat teljes mértékben végrehajtják, elérhető a polio eradikálása 2000 végéig. Mindkét testület nyomatékosította, hogy az eradikáció egyetlen legnagyobb akadálya a forráshiány.

Az eradikációs kezdeményezések hatásosan visszaszorították a poliovírust, és a vírustranszmisszió fő területe India és Afrika Sahara alatti része maradt. Egyedül 1997-ben további 450 millió 5 év alatti gyereket oltottak be a Nemzeti Immunizációs Napok keretében több mint 100 országban.

A nemzeti kormányok folyamatos elkötelezettsége szükséges, hogy a rutinszerű immunizációt fenntartsák, folytassák az évenkénti járulékos immunizációs napokat, és hogy minél hatásosabban felderítsék az új poliomyelitis fertőzéseket. Mindezek együtt szükségesek a sikerhez. Míg sok ország rendelkezik a szükséges eszközökkel, addig mások lemaradnak, különösen ahol politikai viszályok nehezítik az egészségügyi ellátás céljainak megvalósítását.

Mióta a kampány 10 évvel ezelőtt elkezdődött, a poliomyelitis incidenciája majdnem 90%-kal csökkent, és az országok nagy többsége csaknem poliomentes.

Fehér János dr.

KÖNYV

ORVOSI MŰHIBA- ÜGYEKRŐL

Hamarosan megjelenik

dr. Kende Péter: Mik vagytok Ti, istenek?

– orvosi műhibák című dokumentatív riport-szociográfiája.

A kötet az elmúlt néhány év mintegy ötven műhiba-ügyét dolgozza föl.

**Megrendelhető – még a megjelenés előtt – 1200 Ft előzetes átutalásával
(a 11991102 02113043 bankszámlaszámra)**

a Hibiszkusz Könyvkiadó Kft.-től: 1145 Budapest, Amerikai út 52.

LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ

Mennyibe kerül ma Magyarországon egy beteg B vírushepatitisének diagnosztikája és kezelése?

T. Szerkesztőség! A krónikus vírushepatitisok, az ezek talaján kialakuló májcirrhosisok és primer hepatocellularis carcinomák legfontosabb és leggyakoribb okai a B, C és Delta hepatitisvírusok (4).

Hazánkban az európai átlagnak megfelelően 0,5%-ra becsüljük a B vírussal fertőzöttek számát.

A felnőttkori B hepatitis kimene-tele (1):

- 90% 6 hónapon belül gyógyul (akut);
- 0,01% fulminans hepatitis;
- 10% hordozó
 - 10% spontán szerokonverzió
 - 90% krónikus hepatitis.

Ha a fertőzés újszülöttkorban, intrauterin vagy perinatalisan történik, a gyerekeknek csupán 2%-a gyógyul, 90-98%-uk hordozóvá válik.

Magyarországon a B hepatitises betegek kb. 1%-ában megtalálható a Delta vírusfertőzöttség is, mely szuper- vagy koinfekció. Koinfekció esetén fulminans hepatitisben meghalnak a betegek, kis számban gyógyulás is lehetséges, vagy 1-2%-ban krónikus hepatitis alakul ki, náluk már 1-2 év alatt várható májcirrhosis megjelenése. A szuperinfekció kimenetele attól függ, hogy tünetmentes B vírus-hordozó állapotban, vagy akut hepatitis idején történt a fertőzés - ez utóbbiak 70%-a krónikusává válik.

Munkánk során a következő kérdést vizsgáltuk:

Mennyibe kerül ma Magyarországon egy-egy akut és krónikus B hepatitis diagnosztikája és a betegség kezelése?

A költségszámításnál figyelembe vettük a járóbeteg-ellátás (házi orvos, szakrendelések, laboratóriumi diagnosztika) és a fekvőbeteg-szakellátás (hotelköltség, diagnosztika, terápia) költségeit. Nem számoltunk viszont a költségek összesítésében a kifizetett táppénzzel és a betegség miatti termelés-csökkenéssel.

Elemzésünk alapja a hazánkban jelenleg érvényben lévő diagnosztikai és terápiás protokoll. A költségszámításnál a laboratóriumi vizsgálatok

arait - racionális szervezést és felhasználást feltételezve - számítottuk ki. A Fejér megyei Szent György Kórház I. Belgyógyászati Osztály Hepatológiai Laboratóriumának és Központi Laboratóriumának 1997 januárjában érvényes vizsgálati költségeit, az ekkor érvényes gyógyszerárakat és diagnosztikai költségeket vettük alapul. Mivel Magyarországon ez ideig a beteg életminőség-romlásának, termelésből való kiesésének még nem történt valós forintértékű becslése, így költségszámításunkban ezeket nem tudtuk szerepeltetni. Az 1. táblázat egy akut B hepatitises beteg, a 2. táblázat pedig egy beteg krónikus B hepatitisének diagnosztikai és terápiás költségeit foglalja össze.

Interferon terápiával krónikus hepatitisben a betegek kb. 30%-ában érünk el teljes gyógyulást, végleges remissziót (*Sheila Sherlock* szerint az USA-ban a krónikus hepatitises betegek interferon kezelésével 1 megnyert életév kb. 12 000 USA dollárba kerül) (5).

Interferon terápia nélkül a krónikus hepatitises betegek 30%-ánál 5 év alatt, 50%-ánál 10 év alatt alakul ki kezdetben kompenzált, majd vascularisan és parenchymásan dekompenzált stádiumú májcirrhosis.

A 3. táblázat egy cirrhosis hepatitisben szenvedő beteg költségszámítását mutatja. Vírus pozitív májcirrhosis talaján a primer hepatocellularis carcinoma kialakulásának valószínűsége nagy. E daganatos betegcsoportban 20-80%-ban találtak a különböző földrajzi területeken HBsAg pozitívítást (3).

1. táblázat: Akut B hepatitis diagnosztikájának és terápiájának költségei

| Diagnosztika/Terápia | Költség (Ft) |
|---|--------------|
| <i>Diagnosztika</i> | |
| a) Szűrővizsgálat (fizikális, eszközös, szerológiai, biokémiai vizsgálatok) | 16 500 |
| b) Kiegészítő és differenciáldiagnosztikai vizsgálatok | 36 000 |
| c) Kontrollvizsgálatok (szakorvosi, szerológiai, biokémiai vizsgálatok) | 65 000 |
| Összesen: | 117 500 |
| d) Fulminans hepatitis (intenzív ellátás diagnosztikája) | 220 000 |
| <i>Terápia</i> | |
| a) Szövődménymentes lefolyás otthoni ápolással | 1 000 |
| b) Szövődménymentes gyógyulás 16 napos kórházi ápolással (HBCS 3.0 verzióhoz rendelt ápolási idő középértéke) (2) | 37 000 |
| c) Fulminans hepatitis (34 napos kórházi ápolás) | 300 000 |

2. táblázat: Krónikus B hepatitis diagnosztikájának és terápiájának költségei

| Diagnosztika/Terápia | Költség (Ft) |
|--|--------------|
| <i>Diagnosztika</i> | |
| a) Első vizsgálat (akut hepatitis diagnosztika, májbiopszia, 2 napos kórházi ápolás) | 72 000 |
| b) Differenciáldiagnosztika (a krónikus hepatitis-szindróma kórképei: autoimmun, Wilson-kór, alfa-1 antitripszin-hiány, primer biliaris cirrhosis, primer szklerotizáló cholangitis) | 69 000 |
| (összes vizsgálat) | |
| (Megjegyzés: értelemszerűen csak a ténylegesen szóbjavító differenciáldiagnosztikai problémát okozó kórképek irányába történő vizsgálatokat szükséges elvégezni.) | |
| c) Kiegészítő vizsgálatok (HIV-fertőzés, haemochromatosis, primer hepatocellularis carcinoma) | 10 000 |
| Összesen: | 151 000 |
| d) Interferon vagy egyéb kombinációs terápia alatti és utánkövetési vizsgálatok (fizikális szerológiai, biokémiai vizsgálatok) | 180 000 |
| <i>Terápia</i> | |
| a) Interferon (2 héten át naponta 3 MU/m ² , továbbiakban 6 hónapig heti 3 × 5-6 MU) Intron A | 665 000 |
| Roferon A | 700 000 |
| b) Interferon + nukleozid analógok (pl. Famciclovir) | |

3. táblázat: Cirrhosis hepatitis diagnosztikájának és terápiájának költségei

| Diagnosztika/Terápia | Költség (Ft) |
|---|--------------|
| <i>Diagnosztika (kompenzált)</i> (fizikális, eszközös, biokémiai vizsgálatok) | 19 000 |
| <i>Terápia</i> | 100/nap |
| <i>Diagnosztika (dekompenzált)</i> | 19 000 |
| a) Vascularis dekompenzáció (lásd kompenzált cirrhosis) | 20 000 |
| b) Dekompenzált májcirrhosis | 20 000 |
| <i>Terápia (dekompenzált)</i> (25 napos kórházi ápolással) | |
| vascularis | 190 000 |
| parenchymás | 20 000/nap |
| Beavatkozások, pl.: | |
| - ascites lebecsátás, tenyésztés, cytologia | 5 000 |
| - peritoneovenosus shunt | 240 000 |
| - TIPS | 80 000 |
| - felső endoszkópia | 6 000 |
| - varix sclerotherapia, ligatio | 24 000 |
| - ballon tamponád | 3 000 |
| - transzfúzió (1 E vvt. massa) | 3 200 |
| - FFP (1 E) | 7 100 |
| - szomatostatin (250 mg) | 3 100 |

4. táblázat: Hepatocellularis carcinoma diagnosztikájának és terápiás lehetőségeinek költségei

| Diagnosztika/Terápia | Költség (Ft) |
|--|--------------|
| <i>Diagnosztika</i> (fizikális, eszközös, biokémiai, szerológiai vizsgálatok) | 40 000 |
| <i>Terápia</i> | |
| a) tüneti (otthoni ápolásnál) | 400/nap |
| b) májtranszplantáció (6 hetes intézeti ápolás) kivizsgálás | 300 000 |
| donor ellátás | 70 000 |
| transzplantáció | 10 500 000 |
| Összesen: | 11 000 000 |
| B hepatitis esetén a recipiensnek transzplantáció előtt prevencióként, továbbiakban életük végéig szükséges hepatitis elleni immunglobulin (HEPATECT, HBIG) adása. | |
| Költsége: | 4 500 000/év |

A 4. táblázat egy hepatocellularis carcinomás beteg diagnosztikus/terápiás költségeit szemlélteti.

Munkánkban felmértük egy kórkép, egy betegre vonatkoztatott valós, diagnosztikus és terápiás költségeit Magyarországon. A vázolt adatok természetesen csak nagyságrendi megközelítést adhatnak, mivel egyénenként változó a betegség lefolyása, intézetenként különböző a beavatkozások módszertana és lehetősége, más az alkalmazott terápia. Ezekon túl

hazánkban még nem történt meg a *biokémiai* vizsgálatok költséganalízise, hiszen laboratóriumonként más eszközökkel, tesztekkel dolgoznak, különböző a műszerek amortizációja, a munkabér és az üzemeltetési költség. A *terápiás* kiadásoknál az 1997. évi gyógyszerári árakat vettük figyelembe. A *szerológiai* vizsgálatoknál lehetőségünk volt a diagnosztikumok valós áraival számolni. Itt tisztán kitűnt, hogy nagyságrendi különbség van a vizsgálatokra kapott pont/Ft

érték és a tényleges ráfordítás között, pl.: HBV-DNS-vizsgálat pontértéke 5000, költsége 5 beteg savójának együtt vizsgálása esetén 13 500,- Ft (tételes számításaink ismertetésére ezen elemzésünkön belül nincs mód). Ez ideig Magyarországon nem mérték fel az *indirekt költségeket*, mint a munkából való kiesés, az otthoni ápolás, az életminőség-romlás és a rokkantosság gazdasági kihatásait, így ezek forintértékeivel nem tudunk számolni.

Gondolkodásunkba a költséghatékonyság még nem épült be. Munkánkmal ennek jelentőségére hívjuk fel a figyelmet:

- Az elemzett kórkép modellértékű, mivel védőoltás formájában *prevenciója* megoldott.

- Ha a betegség kialakult, azután már csak *kis eséllyel*, rossz hatékonysággal, de igen *nagy költséggel* lehetséges a kezelés.

- Elemzésünk példa arra is, hogy a *racionális* diagnosztika és terápia *valós értéken* történő finanszírozása szükséges.

A munka a Népjóléti Minisztérium kiemelt tárcaszintű támogatásával készült (ETT 167/1993.).

IRODALOM: 1. Heather, L. D.: DNA-based vaccination against hepatitis B virus. Adv. Drug. Del. Rev., 1996, 21, 33-47. - 2. Népjóléti Minisztérium, OEP, N. M. GYÓGYINFOK: HBCS 3.0 verzió, 1997. január. - 3. Omata, M., Takano, S.: Occurrence of hepatocellular carcinoma in chronic viral hepatitis. Cancer Chemother. Pharmacol., 1994, 33 (Suppl.), S 153-154. - 4. Schering-Plough: Managing the Patient with Chronic Hepatitis B, 1996. - 5. Sherlock, S.: The management of chronic hepatitis. Current Opinion in Gastroenterology, 1996, 12, 217-223.

Simon Gábor dr. jr.,
Gervain Judit dr.,
Gógl Árpád dr.

Helyreigazítás

Az Orvosi Hetilap 1998, 139, 2930. oldalán a „Levelek a Szerkesztőhöz” rovat „A szérum savanyú alfa-1-glikoprotein szintje gastrointestinalis tumorokban” című levél szerzője véletlenül lemaradt.

Ezúton tájékoztatjuk olvasóinkat, hogy a hozzászólást *Jakab Lajos dr.* írta.

Az érintett és olvasóink szíves elnézését kérjük.

BESZÁMOLÓK

Európai allergológiai értekezlet
1998. november 14., Brüsszel

Folyó év november 14-én európai értekezletet hívtak össze Brüsszelben, melyre öt közép-kelet-európai ország is meghívást kapott. A magyar küldöttség 5 főből állt, a munkában 114 küldött vett részt. Az összejövetelen egy „Consensus Paper” javaslatot vitattak meg, mely az allergia epidemia, közegészségügyi és kutatási vetületeit foglalta magában. Ezt az elaborátumot előzőleg egy európai szakértőkből álló 19 tagú bizottság dolgozta ki.

Az összejövetelt a másfél évvel ezelőtti első munkaülés folytatásának kell tekinteni, melyet annak idején az Európa Parlament allergiával foglalkozó egész napos ülésével kapcsoltak össze, és melynek terméke, illetve vitaanyaga a European Allergy White Paper volt.

Részletezve: az elhangzottak, az epidemiológiai jelentés sok meglepő adatot tartalmazott. Az élet első év-tizedében a lakáson belüli és kívüli tényezők okozta allergiás szenzibilizáció 1–3%-ot tesz ki. Roppant meglepő, hogy mennyire különböző az Európán belüli országok asthma prevalenciája. Legmagasabb az Egyesült Királyságban (33%), míg Albániában csupán ennek 1/10-e. Magas értékeket adtak meg Írországból, Máltából, Finnországból, míg Albániából, Görögországból, Romániából és Grúziából alacsony értékekről számoltak be. A különböző országok közötti nagy eltérések oka nemcsak a rizikófaktorok, illetve az allergén determinánsok különbsége, hanem nyilvánvalóan a megítélésből is adódik, vagyis a diagnózis felállításának kritériumai különbözőek.

A részletes epidemiológiai tanulmány természetesen külön foglalkozik az egyes meghatározó faktorokkal, kiemelendő pl. a foglalkozási allergiák problémája, melyben az egészségügy számára fontos, hogy az ott dolgozók 10%-a latexre túlérzékeny. A lakáson belüli allergének közül természetesen vezető szerepet játszik a dohányfüst, valamint a háziporlatka, a külső allergének közül pedig az Ambrosia, a citrusfélék, vala-

mint az egyre növekvő keresztérzékenység, bizonyos inhalált pollenek, a fogyasztott gyümölcsök és zöldségfélék között. A tanulmány felhívja a figyelmet a légszennyezés azon tényezőire, melyek utóbb kerültek az érdeklődés előterébe, mint a nitrogén-oxid, kén-dioxid, ózon és bizonyos szálló részecskék. Hasonlóképpen ráirányítja a figyelmet ezen kívül a fertőzések szerepére is, különösen csecsemő- és gyermekkorban (pl. vírus). A fokozott vakcináció szerepe az allergia terjedésében még vita tárgya. Hasonlóan fontosnak látszik a táplálkozás szerepe. Amíg bizonyos zsírsavak mérsékelni tudják az allergiás fogékonyságot, addig egyes ételadalek és konzerváló anyagok a bélflóra megváltoztatásával növelhetik az allergiás készséget.

Külön fejezet tárgyalja a költségek kérdését. Úgy látszik, Európában kialakul az a gyakorlat, hogy direkt kiadások (orvosi, ill. kórházi költségek, gyógyszer, ápolás stb.) mellett az ún. indirekt kiadásokat is számításba kell venni, mint pl. megelőző intézkedések, otthoni ápolás kiadásai, munkából történő kiesés okozta károsodás stb.

A különböző felmérések szerint az allergiás betegek mintegy 50–80%-át nem diagnosztizálták, vagy elégtelenül, illetve helytelenül kezelték, ami természetesen rendkívül bizonytalanná teszi az epidemiológiai adatok értékelését, beleértve a direkt és nevesített költségeket is.

A közegészségügyi problémákat elemezve az elaborátum megállapítja, hogy a prevenciónak 3 szakasza létezik:

- a primer, még a sensitisatio előtt,
- a szekunder (túlérzékeny egyének, illetve gyermekek allergiás tüneteinek megelőzése),
- terciar, a már bizonyítottan allergiás betegek tüneteinek megelőzése.

A primerhez tartoznak pl. a praenatalis időszakban alkalmazandó intézkedések, eljárások, mint az anyatejes táplálás, dohányzásmentes környezet stb., továbbá megfelelő lakókörülmények biztosítása. Ugyaneköz vonatkoznak a másodlagos prevencióra, ahol azonban már lényeges szerepet játszik a korai diagnózis, az ételek, élelmiszerkészítmények összetételének pontos ismerete, a megfelelő egészségügyi gondozás, és nem utol-

só sorban a lakosság, illetve az érintettek széles körű egészségügyi nevelése. Ez utóbbi roppant fontos a harmadlagos prevencióban is, továbbá természetesen a kellő orvosi egészségügyi gondozás.

A közegészségügyi költségek alakulását jelentősen befolyásolja az ún. „good allergology practice”, mely egy sor előírást, illetve kritériumot foglal magába. Ide tartozik nyilvánvalóan az idejében felállított korrekt diagnózis és a megfelelően adekvát terápia. Egyes felmérések szerint az Európai Unióban az allergiás betegek 80–90%-át olyan orvosok gondozzák, akiknek nincs, vagy csak nagyon kicsi tapasztalatuk van az allergia kezelésében, ami nemcsak a betegek életminőségében, hanem a társadalmi költségek alakulásában is hátrányos helyzetet teremt. Európa-szerte gondot okoz, hogy a közegészségügy illetékesei kevés figyelmet fordítanak az új epidemiára. A tanulmány véleménye szerint ez akár a korai halálózásra is kihat, és növeli az indirekt költségeket. Bizonyos szinten és értelemben azonban a tennivalók túlnőnek az egészségügy keretein, és társadalmi intézkedéseket és összefogást sürgetnek.

Az összefoglaló jelentés konkrét intézkedéscsomagot javasol a közegészségügyben dolgozók, a betegek, valamint az érintettek nevelésére. Tulajdonképpen algoritmus jellegű diagnosztikus és terápiás intézkedés-sorozat kidolgozását javasolja, és külön hangsúlyozza a specifikus prevenció fontosságát, nemcsak az egészségügy területén, hanem a társadalom egészére vonatkoztatva, más szakmákkal történő együttműködés keretében (pl. építészeti).

A harmadik fejezet az allergiás kutatások vonatkozásában 5 féle témát jelöl meg a multidiszciplináris tevékenység számára. Ilyenek:

1. az allergiás betegségek és állapotok valódi prevalenciájának meghatározása, felmérése és változása;
2. praenatalisan és az élet korai szakaszában az allergiát előidéző tényezők tisztázása;
3. a fogékonyság mérése, kialakulásának kutatása és új utak találása a prevencióra;
4. az allergiás betegséget elindító faktorok kutatása, és az allergiás betegség alakulását befolyásoló tényezők analízise;

5. az allergiás megbetegedések alapvető biológiai mechanizmusának további kutatása, szem előtt tartva a betegség befolyásolásának lehetőségeit.

A bevezetőben említett „White Paper”, és a jelen tanácskozás mögött is a The UCB Institute of Allergy áll, mely tiszteletre méltó erőfeszítést fejt ki a nemzetközi összefogás fent vázolt megteremtéséért. Tulajdonképpen meglepően azonos problémákkal küzdenek az egymástól lényegesen eltérő adottságú európai országok, és ez igaz hazánkra is. Nálunk is szükséges azon sürgős teendők elvégzése, melyeket a tanácskozás körvonalazott, beleértve a nem egészségügyi hatóságok segítségét, illetve részvételét a XXI. század új pandémiájának leküzdésében.

Szemere Pál dr.

A Magyar Életbiztosítási Orvostani Társaság és a Magyar Gerontológiai Társaság Dr. Hönig Izsó Emlékülése

Budapesten, 1998. október 20-án zajlott a két tudományos társaság rendezvénye, emlékezve a biztosítási orvoslás egyik hajdani, kiemelkedő egyéniségére. Dr. Gergely István, a Magyar Gerontológiai társaság alelnöke nyitotta meg a programot. Emlékeztetett arra, hogy 1997-ben kezdődött az együttműködés a társaságok között, akkor Dabasi dr. Halász Géza akadémikus, biztosítási szaktekintély emlékének áldoztak a jelenlévők.

Prof. dr. Fehér János a Magyar Életbiztosítási Orvostani Társaság elnöke üdvözölte a résztvevőket. Utalt a morbiditási és mortalitási adatokra. A várható élettartam hazai és nemzetközi számértékeit vázolta, említve a prognosztikai közlést: 2050-re a fejlett országokban 100 év lesz a születéskor várható átlagos élettartam. Felhívta a figyelmet az onkológiai betegségek gyakoriságára. Az elmondottak alapján méltatta a biztosítási orvostan jelentőségét, mindennapi teendőit. Dr. Lengyel Gabriella a Magyar Életbiztosítási Orvostani Társaság főtítkára, az egyik üléselelnök, üdvözlő szavaiban köszöntötte az előző évben elindult hagyományt. Méltatta azt a törekvést, hogy tudományos üléseken emléket állítunk jeles elődeinknek.

Dr. Vértés László a Magyar Gerontológiai Társaság főtítkára vette át az üléselelnöki szót. Elismerően beszélt a két társaság érdemi kapcsolatáról, idézve azt a több évtizedes hagyományt, amely szerint a gerontológusok mindig céljuknak tekintik az emlékezést.

Dr. Horváth Imre a Magyar Életbiztosítási Orvostani Társaság alelnöke „Dr. Hönig Izsó életbiztosítási működéséről” címmel tartott előadást. Ismertette a kitűnő tudós életbiztosítási kézikönyvének fontosabb mondanivalóit, vázolta a korszerű összeállítást.

Dr. Vértés László előadása: „Dr. Hönig Izsó életművéről”. A szakirodalomban kevés adat lelhető fel. Hönig Izsó Budapesten tanult és nyert orvosi diplomát, a dr. Kétly Károly egyetemi tanár által vezetett II. Belgyógyászati Klinikán dolgozott. Számos tudományos közleménye jelent meg, előadásokat tartott. Végül az előadó a következőket említette: dr. Hönig Izsó Budapest V. kerületében, az Arany János utca 33. szám alatti házban lakott. A ház századforduló körüli építmény, homlokzata igen szép, a főbejárat mindkét oldalán bőséges hely akad emléktábla elhelyezésére. Ezt kérjük Budapest Főváros V. kerületi Polgármesteri Hivatalától, Önkormányzatától.

Az előadásokat vita követte, számos kérdés hangzott el például dr. Gergely István részéről a kockázatelbírálásról. Dr. Fehér János professzor Hönig Izsó esetleg még ma is élő hozzátartozóiról érdeklődött (Hönig nevéket megkeresve, nem sikerült családi kapcsolatokra fényt deríteni), javasolta az Orvosi Hetilapban hajdan megjelent cikkek megkeresését és publikálását.

Dr. Fehér János elnök mondotta a zárszót. Köszönetét fejezte ki az életbiztosítási orvostan egykori művelői, Dabasi dr. Halász Géza és dr. Hönig Izsó életpályájának feltárásáért. Véleménye, hogy egyén és társadalom kedves kötelessége megismerkedni múltbeli tudósok életművével.

Vértés László dr.

Tájékoztató

1998. október 28-án dr. Gógl Árpád egészségügyi miniszter és Selmeczi

Gabriella, a társadalombiztosítást felügyelő politikai államtitkár közös sajtótájékoztatót tartott az egészségügy aktuális kérdéseiről. Miniszter úr örömmel számolt be arról, hogy a hazai sürgősségi betegellátás javítására a közeli napokban szétosztásra kerül 262 Mft.

Ebből az összegből az alábbi intézmények részesülnek:

– országos mentőhálózat új álmások kialakítására, műszerkiegészítésre, a kommunikáció fejlesztésére;

– fővárosi egészségügyi intézmények műszerkiegészítésre;

– vidéki betegellátó osztályok felszereltségének javítására.

A hazai egészségügyi fejlesztés érdekében, a megfelelő döntéselőkészítés, a koordináció, a kormányzati célok racionális végrehajtása céljából a Miniszter és a Politikai Államtitkár Egészségpolitikai Tanács létrehozását határozta el, amely mellett Tanácsadó Testület is alakul. A Tanács hatékonysága növelésére együttműködik a Miniszter által létesítendő Egészségpolitikai Bizottsággal, és a Politikai Államtitkár által életrehívott Egészségbiztosítási Bizottsággal.

Az Egészségbiztosítási rendszer átalakítását úgy tervezik, hogy a szolidaritási elv változatlanul érvényesüljön. Minden magyar állampolgár jogosult az alapszintű egészségügyi ellátásra, amelynek színvonala nem csökkenhet, sőt, megteremtik annak feltételeit is, hogy ez a szint folyamatosan emelkedjen. A járadékfizetést önhibájukon kívül nem teljesítő állampolgárok helyett a költségvetés áll helyt. A tervezett 3–4 alakulandó biztosítóknál az erre igényt tartó magyar állampolgárok olyan „biztosítási csomagokat” vásárolhatnak, amellyel elsősorban jobb hotelfunkciókra tarthatnak igényt, ill. előre tervezhető műtételnél (pl. csípőízületi protézis beültetése) kedvezőbb időpontot választhatnak.

A soron következő költségvetési tárgyalásoknál, ill. a társadalombiztosítási vagyon további sorsának meghatározásánál mindent elkövetnek, hogy az egészségügy érdekei ne sérüljenek, a hazai ellátási színvonal mindneki számára elérhető módon emelkedjen.

Kiss Róbert dr.

HÍREK

**Semmelweis OTE Kardiológiai Tan-
szék, Gottsegen György Országos
Kardiológiai Intézet és Haynal Imre
Egészségtudományi Egyetem Belgyó-
gyászati és Cardiovascularis Cen-
trum közös szervezésű továbbképző
tanfolyamot hirdet kardiológusok,
belgyógyászok és családorvosok ré-
szére: „A szívizombetegségek és a
szívelégtelenség aktuális kérdései”
Időpont: 1999. március 29–30.**

1. nap

9.30–10.30 Bevezetés: A szívizom-
betegségek és szívelégtelenség jelen-
tősége. A szívizomkárosodások funk-
cionális szemlélete

Előadó: *Dr. Cserhalmi Livia*

10.30–11.30 A szívizomkárosodások
patológiája

Előadó: *Dr. Magyar Éva*

11.40–12.10 A szívelégtelenség epide-
miológiája és prognózisa

Előadó: *Dr. Préda István*

13.00–14.00 A szívelégtelenség pato-
fiziológiája

Előadó: *Dr. Cserhalmi Livia*

14.00–14.40 A szisztolés szívelégte-
lenség diagnosztikája, noninvaszív és
invaszív módszerek.

Előadó: *Dr. Nyolczas Noémi*

14.40–15.10 A nukleáris kardiológiai
módszerek alkalmazása szívizombete-
gtségben és szívelégtelenségben

Előadó: *Dr. Pártos Oszkár*

2. nap

8.30–9.30 A krónikus szívelégtelenség
kezelése I. (ACE-gátló kezelés, pozitív
inotróp szerek, diuretikumok, vizi-
gálati fázisban lévő szerek)

Előadó: *Dr. Cserhalmi Livia*

9.40–10.50 A krónikus szívelégtelen-
ség kezelése II. (Beta-blokkoló keze-
lés, a végstádium kezelése, szívtransz-
plantáció)

Előadó: *Dr. Dékány Miklós*
11.00–11.50 Myocarditis. Lehetséges
összefüggések a dilatatív cardiomy-
opathiával

Előadó: *Dr. Cserhalmi Livia*

12.30–13.00 A diastolés szívelégtelen-
ség okai, terápiás lehetőségei

Előadó: *Dr. Cserhalmi Livia*

13.00–13.40 A hypertrophiás és rest-
riktív cardiomyopathia patológiája

Előadó: *Dr. Magyar Éva*

13.40–14.25 A hypertrophiás cardio-
myopathia patogenezise, diagnosz-
tikája, klinikuma és kezelése

Előadó: *Dr. Dékány Miklós*

14.35–15.10 A leggyakoribb szekun-
der szívizomkárosodások: hyperto-
niás, iszkémiás és alkoholos szív-
elégtelenség

Előadó: *Dr. Cserhalmi Livia*

15.10–15.40 A restriktív cardiomyo-
pathia diagnózisa és kezelése

Előadó: *Dr. Dékány Miklós*

Hely: HIETE Oktatási Központ

Jelentkezés: HIETE Dékáni Hivatal

Térítési díj: 5000,- Ft

**A Medipharma '99 Nemzetközi
Gyógyszerészeti Szakkiállítás és
Kongresszus 1999. január 28–30.
között kerül megrendezésre az Építők
Liget Kongresszusi Központban. A
szakkiállítással párhuzamosan meg-
rendezésre kerülő MEDIPHARMA
Kongresszus fő témái:**

1999. január 28., csütörtök

Kerekasztal: Gyógyszerfüggőség,
Dopping – 1999

1999. január 29., péntek

Diabetes és szövődényei

Moderátor: *dr. Halmos Tamás*

TBC – az ezredvég kihívása

Moderátor: *dr. Magyar Pál*

Gyógyszerfejlesztés: A molekulától
a patikáig

Moderátor: *dr. Orbán István*

Autoimmun betegségek. Reumatoló-
gia

Moderátor: *dr. Szegedi Gyula*

Szív- és érsebészet, intervencionális
kardiológiai beavatkozások

Moderátor: *dr. Szabó Zoltán*

A házi gyermekorvoslás helye az
alapellátásban

Moderátor: *dr. Oláh Éva*

1999. január 30., szombat

OTC Gyógyszerek

Moderátor: *dr. Vincze Zoltán*

Szívrítmuszavarok

Moderátor: *dr. Papp Gyula*

Coloproctologia

Moderátor: *dr. Ritter László*

Általános információ: Galla Edina,
Szepesi Gizella, MOTESZ Kongresz-
szus és Kiállításszervező Iroda, 1443
Budapest, Pf. 145. 1051 Budapest,
Nádor u. 36. Tel.: 311-6687, 332-4556;
Fax: 383-7918

Tudományos információ:

Prof. Dr. Magyar Kálmán, akadémikus
SOTE Gyógyszerhatástani Intézet
1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.
Tel./fax: 210-4411

**A Gyermekkardiológiai Szekció 1999.
március 26-án és 27-én Tatán Tudo-
mányos Ülést tart, melynek témája
„Cyanosissal járó vitiumok a csecse-
mő-, és gyermekkorban”. Az előadá-
sok összefoglalóját kérjük február 4-
ig beküldeni Kiss András főorvos,
Heim Pál Gyermekkorház, 1089 Bu-
dapest, Üllői út 86. címére.**

**UTILIS 1.0 házi-, gyerek-, üzem-
orvosi rendszer egyben. Az összes
TB és finanszírozott OEP jelentést
elkészíti (50 000,- Ft). Bevezető ár
25 000,- Ft (dec. 31-ig). Kérje ingye-
nes, postai demoverziókat.
(1) 256-7076, (20) 9686-373,
(1) 418-0270, (20) 9524-536.**

Tisztelt Olvasó!

Értesítjük, hogy az 1999. január 1. után kiadónkhoz beérkező megrendeléseknél a felmerülő postaköltséget – legnagyobb sajnálatunkra – kénytelenek vagyunk vevőinkre terhelni. Kérjük szíves megértését.

Springer Orvosi Kiadó

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

Az **ajkai Magyar Imre Kórház** főigazgató főorvosa pályázatot hirdet újonnan induló szemészeti osztály:

- 1 fő szemész szakorvosi állás,
- 1 fő pályakezdő orvosi állás betöltésére.

Pályázati feltétel: orvosi diploma, szakorvosi szakirányú képesítés - szakorvosi állás betöltése esetén.

Pályázathoz csatolni kell: szakmai és személyi adatokat tartalmazó önéletrajzot, végzettségről, szakképzettségről szóló okiratot, Orvosi Kamara tagságáról szóló igazolást, büntetlen előéletet igazoló 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítványt.

Szakorvosi állás esetében kiemelt bérezés, lakás megbeszélés tárgyát képezi.

Pályázatot a Magyar Imre Kórház főigazgató főorvosához (Ajka, Korányi F. u. 1. 8401) kell benyújtani a megjelenéstől számított 30 napon belül.

*Küronya Pál dr.
főigazgató főorvos*

A **Nagykátai Szakorvosi Rendelőintézet** igazgató főorvosa, pályázatot hirdet rendelőintézetnél megüresedett *neurológiai szakorvosi állás* betöltésére.

Pályázat feltételei:

- Neurológiai Szakorvosi képesítés.
- MOK tagság.
- Magyar állampolgárság.

Pályázathoz csatolni kell: Részletes szakmai önéletrajzot, végzettségről, szakképzettségről szóló okiratot, erkölcsi bizonyítványt, Orvosi Kamara tagságáról szóló igazolást.

Bérezés: Kjt. szerint.

Állás betölthető: Azonnal.

Pályázat benyújtásának határideje: Népülési Közlönyben való megjelenéstől számított 1 hónap.

Érdeklődni lehet:

Nagykátai: 06-29/440-221-es telefonon, 06-29/440-041-es telefonon, 06-29/440-059/13 melléken.

Pályázatot írásban lehet benyújtani, Nagykátai, Szakorvosi Rendelőintézet 2760 Nagykátai, Dózsa György u. 46. Dr. Ladányi György igazgató főorvos címére.

A **Kaposi Mór Megyei Kórház** (7400 Kaposvár, Tallián Gy. u. 20-32.) főigazgató főorvosa pályázatot hirdet a Kórház Szájsebészeti Osztályán 1999. január 01-től megüresedő *orvosi munkakörre*.

Feltétel: fog- és szájbetegségek szakorvosa, valamint fogszabályozó szakorvosi vizsga.

Juttatások: Kjt. alapján, megegyezés szerint.

Egyéb információk: elhelyezés az intézmény Orvos-Medicus Szállóján megoldható.

Pályázati határidő: A Hetilap megjelenésétől számított 30 nap.

A pályázatokat a Kaposi Mór Megyei Kórház Igazgatási- és Humánpolitikai Osztályához kérjük benyújtani.

Vezető gyógyszerképviselőt keres Budapest területére termékmenedzser, pszichiatriai szakvizsgálóval, továbbá Zalaegerszeg, Nagykanizsa környékére orvoslátogatót, belgyógyász szakvizsga előnyt jelent. 1525 Budapest, Pf. 601. Haris Humán Stúdió, tel./fax: 214-9165.

Belgyógyász, ált. orvostan, háziorvos szakorvosokat keres főállásba az ország egész területéről, most induló székesfehérvári magánügyeleti szol-

gálat. Jogosítvány szükséges, saját gépkocsi előny. Exkluzív munkakör - különleges munkabeosztás - teljesítményarányos bérezés. Szakmai önéletrajzzal mellékelt fényképes jelentkezéseket várunk az „Inspekció” 6701 Szedeg, Pf. 2422 címre.

Ferencvárosi Egészségügyi Szolgálat (1095 Budapest, Mester u. 45.) igazgató fővárosa pályázatot hirdet a *fel-
nőtt ügyeleti - éjszakai és munkaszüneti nappali - ügyelet ellátására*, a FESZ által üzemeltetett Felnőtt Háziorvosi Ügyeleti Szolgálat (telephely: Budapest IX., Tűzoltó u. 77.)

Pályázati feltételek:

- magyar orvosi diploma,
- szakmai önéletrajz,
- erkölcsi bizonyítvány.

Előnyt jelent:

- belgyógyász vagy
- háziorvosi vagy
- anaesthesiológia-intenzív terápia szakvizsga megléte

Jelentkezési határidő: a megjelenéstől számított 15 nap.

Egyéb információ:

- a foglalkozást vállalkozói, illetve megbízási szerződés alapján,
- bérezés a FESZ ügyeleti szabályzata alapján.

Pályázat benyújtása: Dr. Bodnár Attila igazgató főorvos titkársága.

A **mosonmágyaróvári Karolina Kórház-Rendelőintézet** kórház igazgatója pályázatot hirdet *szemész, valamint fül-orr-gégész szakorvosi állás* betöltésére.

Az állás 1999. január 1-től betölthető. Bérezés Kjt. szerint.

Lakáskérdés tárgyalás alapját képezi. Érdeklődni dr. Vörös László kórház-igazgatónál lehet a 96/215-435-ös telefonszámon.

A rendezvények és a kongresszusi híryananyagok leadásának határideje a lap megjelenése előtt 40 nap, a 6 hetes nyomdai átfutás miatt.

Kérjük megrendelőink szíves megértését.

Springer Orvosi Kiadó Kft.