Hungarian Medical Journal

April 5, 1998. Volume 139. No. 14.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

Changes of paradigms in psychiatry
Ozsváth, K. 803

NEWER THERAPEUTIC METHODS

Successful treatment of hepatocellular carcinoma with All-trans-retinoic-acid
Egyed, M., Nyárádi, A., Boros, B., Viski, A., Kelle, M., Puskás, A., Kocsis, T., Horváth, Gy. 811

QUESTIONS OF PREVENTION

Prevention of thromboembolic complications associated with oral contraceptive use: recommendation for changing the protocol of first prescription
Póka, R., Balogh, I., Ajzner, É., Nagy, I. G. 815

REVIEW ARTICLES

Cytokines in rheumatoid arthritis: new therapeutic approaches
Szekanecz, Z., Szegedi, Gy. 819

DIAGNOSTICAL QUESTIONS

Vulvar melanosis and vitiligo
Haraszti, G., Kemény, L., Bónis, B., Dobozy, A. 825

OFFICIAL STATEMENTS 831

HORUS

Endre Hőgyes' message to successors
Rák, K. 833

Händel's diseases and death
Józsa, I. 835

Meeting Che Guevara
† Braun, P. 836

FROM THE LITERATURE 839

DRUG NEWS 856

NEWS 859

OH-QUIZ 863

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 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

Orvosi Hetilap

139. évfolyam 14. szám – 1998. április 5.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította – Established by
MARKUSOVSZKY LAJOS
1857

Főszerkesztő – Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes – Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

Szerkesztőbizottság – Editorial Board
Boda Domokos dr., 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 Gézáné 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), K. Tsuji dr. (Tokyo), G. Weber dr. (Indianapolis)

Kiadja a Springer Hungarica Kiadó Kft., Budapest IV., Csányi L. u. 36. 1043.
Levélcím: Budapest., Pf.: 94. 1327.
Telefon: (361) 370-0599. Telefax: (361) 390-9075
A kiadásért felel: a Springer Hungarica Kiadó ügyvezető igazgatója
Szerkesztőség: Budapest IV., Csányi L. u. 36. 1043.
Levélcím: Budapest Pf.: 94. 1327 Telefon: (361) 390-9390. Telefax: (361) 390-9075
Internet elérhetőség: http: // www. pro-patiente. hu
Készült: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 98.28658
Felelős nyomdavezető: Nagy Iván ügyvezető igazgató
INDEX: 25674 – ISSN 0030-6002

ELMÉLETI TÖMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA
1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

EDNYT®

ENALAPRIL MALEAT

2,5mg, 5mg, 10mg, 20mg tabletta

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.

Design: Kőmíves I.

Paradigmaváltások az elmegyógyászatban

Ozsváth Károly dr.

Pécsi Orvostudományi Egyetem, Pszichiátriai és Orvosi Pszichológiai Klinika (igazgató: Trixler Mátyás dr.)

A múlt század kutatói az elmebetegséget agybetegségnek tartották. A századfordulótól a mentális zavarok neurológiai és pszichológiai kutatása különvált. A szervi idegrendszeri elváltozással járó organikus és a neurofiziológiai zavarral járó funkcionális kórképek korábbi merev elhatárolását az agykutatás és a terápia új eredményei oldani kezdik. A hetvenes évekig a pszichotikus betegeket zárt elmeosztályon, a neurotikusokat nyílt idegosztályon kezelték. Az ellátási rendszer a pszichiátria önállósulásával korszerűsödik. A pszichoterápiás ellátás – a magyar pszichoanalitikusok nemzetközi elismerése ellenére – csak a század utolsó harmadában vált lehetővé. A biológiai és szociálpszichiátriai szemlélet szembenállása az agykutatás és pszichiátriai terápiák új eredményei révén szemléleti és gyakorlati integrálódás felé tart. A tébolydákból fokozatosan nyílt osztályok, terápiás közösségek fejlődnek. A hospitális ellátás mellett jelentős a járóbeteg-kezelés és -gondozás, de a rehabilitációt teljessé tevő félkórházi, átmeneti intézményhálózat még hiányzik. A korszerű pszichiátria az elutasító beállítódás ellenében a közösség felé nyílik. A pszichiátriai beteg életminősége nemcsak a betegsége tünetei, a megélt teljesítménycsökkenése, hanem és elsősorban a társas és társadalmi környezete elhárító-elutasító beállítódása következtében kedvezőtlen. A betegség létrejöttében, a terápiában és a kimenetelben a biológiai, pszichológiai és szociológiai tényezők egyaránt meghatározók, egyik sem hanyagolható el a másik kettő károsodása nélkül.

Kulcsszavak: betegségfogalom, epidemiológia, betegségértelmezés

Changes of paradigms in psychiatry. During the last centuries mental illnesses represented brain disorder. About hundred years ago – instead of gradually accummulating neurophysiological knowledge – the focus of attention shifted to investigation of abnormal mental states divorced from cerebral function. The advance of the brain research and psychofarmacology has been progressively narrowing the marked demarcation between organic and functional (psychogenic) syndromes. Till the end of the seventies the psychotic patients were treated in closed mental wards, the neurotics in open neurological ones in the common departments for neurology and psychiatry. The modernization of the mental care system started when the psychiatry became independent of the neurology. The psychotherapy – despite of the internationale acknowledgement of the Hungarian psychoanalysts – has developed only in the last third of this century. The opposition of the biological and psychodynamic approaches teoretically refer to the presumed physical or mental origin, whereas mental function means the summation of variety of electrical and chemical events occurring in the brain. The asylums have gradually progressed to the open wards and therapeutic communities. Beside of the hospital treatment the outpatient care became a matter of primary importance, but the system of out-of-hospital alternatives, day-hospitals, halfway institutes, patient's homes, work places have been lacking. The modern psychatric care system is moving forward the community in spite of its resistance. The psychiatric patients suffer not only from their mental symptoms and experienced dysability, but mainly from the unfavourable attitudes of the immediate and social environment. The biological, psychological and sociological factors determine the origin, the treatment and the outcome of the mental disorders; neither of the them can neglect without disadvantage of the other two.

Key words: nosology-epidemiology, interpretation of mental disorders

„Az elmegyógyintézetek közelebb hozatala az élethez exclusiv jellegük megszüntetése, az elmebajoknak gyökerükben való megtámadása, az alkohollal megvívandó harcz, de mindenek felett a krónikus elmebetegek tömegeinek relatív munka- és társadalomképes színvonalon való megtartása, méltó feladatai az új század közegészségügyének, melynek uralkodó jellegét kétségkívül egy szocziális mentési akczió fogja megadni."

(Oláh Gusztáv: Az elmebetegségek orvoslása. Budapest, Pfeifer, 1903.)

A most búcsúzó legidősebb pszichiátergeneráció – melynek tagjai ugyanezen célok megvalósulásáért munkálkodtak – a huszadik század végén sem fejezheti be pályafutását azzal a megnyugvással, hogy a nagy elődök kijelölte feladatok teljesültek. A század második felében – az elmegyógyászat nagy ívű fejlődése ellenére – a mentális és szomatikus egészség az Elbától keletre lévő országokban drámai módon romlott (14). Ha nem is a klasszikus elmekórformák aránya változott, de tömegesen jelentek meg olyan pszichikai zavarok, melyek a lakosság negyedét-harmadát meggátolják a meghirdetett testi és

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

lelki jólét elérésében. A társadalomtudósok a hatvanas évek végétől figyeltek fel arra, hogy a megszokottól eltérő, a modern társadalmakra mindenütt jellemző deviáns magatartásminták Magyarországon és a hasonló politikai berendezésű országokban extrém módon növekedni kezdtek (5). A kedvezőtlen mentális egészség mutatói jelenleg is az emelkedő trendet követik. Az MTA Orvosi Tudományok Osztálya Pszichiátriai Bizottsága 1992 tavaszán készített helyzetelemzésében megállapította, hogy „az elmúlt évtizedekben bekövetkezett előrehaladás ellenére a pszichiátriai ellátás korszerűtlen: az ellátási igények tisztázatlanok (hiányoznak az átfogó epidemiológiai felmérések és elemzések); a szakmai kompetencia kidolgozatlan; a képzés és továbbképzés nem felel meg a tudományos és lakossági igények követelményeinek; a pszichiátriai kutatómunka egyenetlen, összehangolatlan; a pszichiátria és a mentálhigiéné, a professzionális és non-professzionális humán szolgálatok egymáshoz való viszonya tisztázalan és esetleges" (1, 2). 1996-ban két szakmán kívüli értékelés készült a hazai elmeegészségügy helyzetéről. *Eric Rosenthal* és munkatársai a *Mental Disability Rights International* (MDRI) civil szervezet különböző hazai pszichiátriai osztályokon és elmeszociális otthonokan tett látogatásukról jelentést tettek közzé (8), melyben többek között megállapítják, hogy „a közösségi szolgáltatások és támogatások hiánya szükségtelen institualizációhoz és elégtelen közösségi ellátáshoz vezet". Az állampolgári jogok országgyűlési biztosa és munkatársai ugyancsak vizsgálták a pszichiátriai intézetek állapotát és a pszichiátriai betegek, illetve az öngyilkosságot megkísérlők jogainak érvényesülési lehetőségeit (11, 12). Mindkét jelentés felhívja a figyelmet a elmeszociális otthonok lakóinak mostoha ellátási és rendezetlen jogi (gyámügyi) szabályozására. Noha az ajánlások a pszichiáterek törekvéseiben korábban is megfogalmazódtak (2, 4, 10), a tényfeltárás következtetései mind a szakma, mind a jogalkotók és döntéshozók számára megfontolandók (egészségügyi törvény).

A neurológiai és a pszichiátriai paradigma

Az elmúlt harminc évben jelentősen növekedett az érdeklődés a pszichiátriai betegségek alapját képező agyi működészavarok iránt, bár háromszáz évvel ezelőtt *Thomas Willis*, a neurológia kifejezés megalkotója az elmezavart agybetegségnek tartotta. A XIX. század második felében *Griesinger, Maudsley* számára az agybetegség és a mentális betegség szinonima volt. Miközben az agy működéséről gyűltek a neuropatológiai és neurofiziológiai ismeretek, az abnormális mentális állapotok kutatása fokozatosan elvált a szervi idegrendszeri folyamatoktól (24). *Bleuler* 1911-ben pszichológiai oldalról közelítette az általa schizophreniának nevezett elmebetegségeket. A századforduló után *Freud, Adler, Jung* az élményeket, a szubjektív átélést tette oki magyarázatnak, ami sokáig eredményesebbnek látszott, mint a fiziológiai megközelítés. A *neurológiai* (a pszichiátriai betegségek az idegrendszer zavarai) és a *pszichológiai* (a pszichiátriai zavarok gyökeresen különböznek az agybetegségektől) *paradigmák* párhuzamosan léteztek. A hazai ideg-elme klinikák élén nemzetközileg ismert neurológusok (elsősorban neuropatológusok) álltak, a custodialis, zárt elmeosztályokra csak pszichotikusok kerültek, a növekvő számú neurotikus (nem pszichotikus pszichiátriai betegek) korszerű, elsősorban pszichoterápiás ellátása megoldatlan volt. A hetvenes évek elejétől megindult az ideg-elmegyógyászat szétválása (10). A magyar pszichiátria fejlődésében sajátos ellentmondás volt, különösen az ötvenes-hatvanas években: a magyar pszichoanalitikusok *(Ferenczi, Bálint, Alexander, Róheim, Hermann)* nemzetközi elismertsége ellenére a hazai pszichoterápia sokáig tiltott maradt, és csak az utolsó másfél évtizedben indulhatott meg a képzés és továbbképzés intézményes, hivatalos keretek között. A pszichológiával és elsősorban a mélylélektannal szemben megnyilvánult politikai, ideológiai ellenszenv nagyban hozzájárult ahhoz, hogy a hazai pszichológiai kultúra nem fejlődött, nemcsak a kevésbé iskolázottak, de az értelmiség sem jutott olyan korszerű ismeretek és szemléletmódok birtokába, amivel a gyorsan változó körülményeknek inkább megfelelő alkalmazkodási stratégiákat és taktikákat dolgozhatott volna ki a maga számára. A pszichoterápiás szemlélet és beállítódás ma sem jellemző a mindennapi orvos–beteg kapcsolatra.

A neurológia és a pszichiátria dichotómiáját az agykutatás újabb és újabb eredményei feltehetően csökkenteni fogják. Az *organikus* (szerkezeti elváltozás) és a *funkcionális* (neurofiziológiai zavar) pszichiátriai betegségek közti merev elhatárolás csak arra utal, hogy az előbbiben kimutatható anatómiai elváltozások vannak, míg az utóbbiak csak minor neurológiai abnormitásokkal járnak (pl. a schizophreniakutatás új eredményei). Az organikus mentális zavarok mind a neurológus, mind a pszichiáter illetékességébe tartoznak, a neurológusok egyre inkább érdekeltek a neurológiai kórképekhez társuló mentális zavarok korszerű kezelésében. A pszichiáterek sem hagyhatják figyelmen kívül, hogy a pszichodinamikai folyamatok éppúgy elválaszthatatlanok a központi idegrendszer működésétől, mint a normál pszichológiai jelenségek. A neuropszichiátria magasabb szinten való integrálódása mind a neurológia, mind a pszichátria számára előnyös. Az idegtudományok fejlődése a magasabb rendű idegműködések kóros elváltozásainak elemzésében korszakalkotó eredményeket hozott. Az idegsejtek szinapszisán elkülöníthető ingerlő és gátló receptorrendszerek eloszlása, aktivitása és diszfunkciója, a posztszinaptikus jelátvitel a pszichiátriai tünetek kialakulásának új magyarázatait kínálja (26). Olyan új laboratóriumi módszerek vonultak be a diagnosztikai eszköztárba, amelyek segítségével eddig ismeretlen kóroktanú pszichiátriai betegségek neurofiziológiai alapjának felismerése válhat lehetővé (23). A pszichofarmakológia nagymérvű fejlődése számos, a korábbiaknál ismertebb hatásmechanizmusú gyógyszermolekulákat eredményezett.

Nozológiai entitás vagy tünetegyüttes?

A pszichiátriai nozológiai entitások létrehozása a tudományos pszichiátria kezdete óta napirenden van. A hagyományos elmekórformák, melyeket a múlt század végén *Emil Kraepelin* foglalt rendszerbe, a tudomány fejlő-

dése révén újabb és újabb osztályozásra kerülnek, miközben a nozológiai entitások igénye (azonos kórok, azonos patológia, azonos kimenetel és azonos terápia) egyre kevésbé teljesül. *E. Bleuler* „kóroktani" osztályozása az organikus (például delirium, dementia) és pszichogén (pl. neurózisok, primitív reakciók) két nagy csoportja mellett a kraepelini nagy elmekórformákat (schizophreniák és a mániás-depresszív pszichózis) az endogén (ismeretlen kórokú) csoportba osztotta. A legújabb diagnosztikai redszerek is leíró jellegűek, szakmai konszenzuson alapulnak: meghatározott tünetek közül bizonyos számú előfordulása esetén a klasszifikáció elvégezhető. A BNO-10 V. Mentális és viselkedészavarok című fejezete (3) *pszichózis*t (hallucinációk, téveseszmék, magatartási abnormalitások) *és zavar*t (az angol disorder szó szerinti fordítása, lényegében tünetcsoport) különít el, utóbbi klinkailag felismerhető tünetek és magatartásmódok, amelyek a legtöbb esetben gyötrődéssel, szenvedéssel (distress) társulnak és a személyes működőképességet akadályozzák. Az új pszichiátriai és diagnosztikai rendszerben nincsenek „betegségegységek", csak tünetegyüttesek (= zavarok). A BNO-10 V. (F) fejezete a hivatalos. Az amerikai pszichiátriai társaság által elfogadott diagnosztikai rendszer (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) legújabb változata (DSM IV) sok szempontból már azonos a WHO által elfogadott és ajánlott osztályozással.

Regisztrált morbiditás és pszichiátriai epidemiológia

Az Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet Informatikai és Szervezési Osztályának 1996. évi adatai szerint (9) a *pszichiátriai gondozó intézetekben* 138 569 beteget tartanak nyilván. Ez 10 000 lakosra számítva 136 beteget jelent (1975-ben 100). 1996-ban 22 300 új beteget vettek gondozásba. A megyék 10 000 lakosra vonatkoztatott betegszáma 4 és 61 között váltakozik. Ezek a mutatók nagyfokú területi aránytalanságokat fejeznek ki. A leggyakoribb az affektív tünetegyüttes: 28%. A schizophreniás formakör 20%, a paranoid képek 7%, neurózis és viselkedészavar 18%, alkoholizmus 5% az év folyamán gondozásba vett betegek között. Ha a pszichózisokat (érzékcsalódás, téveszme) különválasztjuk a nem pszichotikus mentális zavaroktól, az arány 45–65%. A tünetcsoportok arányai arra utalnak, hogy az elmebetegek mellett egyre több kedélybeteg és neurotikus jelenik meg a pszichiátriai (helytelenül ideg-) gondozókban. (Ezekben az adatokban az egyes kórházi szakambulanciák, illetve a rendelőintézeti idegszakrendelések és a gyarapodó magángyakorlat betegei még nem szerepelnek.)

A működő *pszichiátriai ágyak* száma 1994 végén 12 087, 10 000 lakosra 10,9, 1997. január 1-től 9792, 10 000 lakosra 9,56. (Ez az ágylétszám akkor sem lenne elegendő, ha jól fejlett járóbeteg-ellátási rendszer és a rehabilitációt szolgáló félkórházi, átmeneti intézményhálóhat működne.) 1994. december 1-jén kereken 7700, 1996. december 1-jén 9100 beteget ápoltak. (A két keresztmetszeti statisztika közötti különbség nem egyértelmű bizonyíték a kórházi ellátást igénylő morbiditás növekedésére, mivel az új finanszírozási rendszer rákényszeríti a pszichiátereket is az osztályok feltöltésére. A még érvényben lévő keresztmetszeti statisztika nem megbízható adatforrás a szakmapolitikai következtetések levonására.) Az 1996. december 1-jén a *kórházi pszichiátriai osztályokon* ápolt betegek között a schizophrenia, az alkoholos eredetű, illetve egyéb szervi agykárosodásokkal összefüggő mentális zavarok aránya 20–20%. Míg ezek a tünetcsoportok minimálisan ingadoznak, az utolsó egy évben a hangulatzavarok aránya 9%-ról 15%-ra emelkedett, a neurotikus kórképeké 15%-ról 10%-ra csökkent. Nem valószínű, hogy a morbiditási arányok ilyen rövid idő alatt ilyen mértékben változtak volna; sokkal inkább a depresszió felfogás módosulásával hozhatók összefüggésbe.

A *pszichiátriai epidemiológiai felmérések* és becslések arra utalnak, hogy a mentális morbiditás lényegesen magasabb arányú a regisztrált statisztikai adatoknál. Ezek szerint a lakosság negyede-harmada mentálisan veszélyeztetett (7, 15, 16, 20). Közülük sokan feltehetően kapcsolatba kerülnek az egészségügyi szolgálattal (29), de nemcsak a pszichiátriai ellátásban, hanem a belgyógyászati, reumatológiai, nőgyógyászati betegek között jelennek meg. 15 családorvos gyakorlatában a betegek 43%-ánál fordult elő valamilyen szorongásos vagy kedélybetegség, 15% klinikai kezelést igényelt (25). A GYÓGYINFOK 1996. első félévi jelentése szerint 70 000 pszichiátriai kórisméből 50 000 származott pszichiátriai osztályokról. Neurológiai és belgyógyászati osztályokon adott BNO F kódok 30–50%-a depresszió.

A biológiai és a szociálpszichiátriai paradigma

MacCullen skót orvos (1776) a neuritis és neuroma betegségekkel szemben a *neurózist* olyan idegrendszeri folyamatnak tartotta, melynek tisztázatlan a kórbonctani alapja. A hisztériafogalom az ókortól ismert, a klinikai tüneteket *Briquet* francia orvos (1856) írta le. A századfordulón *Charcot* és *Janet* Párizsban, *Freud* Bécsben klinikai tapasztalatok alapján kezdetben idegrendszeri csökkentértékűséget tételeztek fel a hisztériás jelenségek alapjaként (disszociáció és konverzió). *Freud* a klasszikus neurasthenia, psychasthenia és hisztéria fogalmakat újraértelmezte. A neurózist a szülők és a gyermekek interperszonális kapcsolatának feldolgozatlanságából vezette le. A tünetek pszichológiai genezisével új szemléleti és terápiás távlatokat nyitott. A freudi megközelítés a mélylélektani iskolák terjedésével – részben az akadémiai pszichiátria ellenkezésétől kísérve – megtermékenyítette a neurózis tant, önmagát is újra és újra reformálva, illetve új pszichológiai és terápiás iskolák provokálásával. A neurózis különböző formái nem elsősorban az aktuális élethelyzettel, hanem az egyéni múlt elfojtott konfliktusaival, illetve más iskolák szerint hibásan megtanult magatartásmintáival függnek össze, és ezeknek a feldolgoztatása nélkül a neurotikus beteg gyötrődéseitől nem tud megszabadulni. A neurózisfogalom számtalan definiálási kísérlete két irányt követ: az egyik az „inflációs" vonulat, mely szerint a neurózis önálló tüneti egységeket tartalmaz (pl. pánik, fóbia, kényszer, szomatizáció). A „deflációs" felfogás szerint a neurózis nozológiai entitás (közös a neurotranszmitterek diszregulációja, a személyiségfejlődés diszharmóniája, az éretlen énvédő- és megküzdő pszichikai mechanizmusok, a gyógyszeres és pszichoterápia hatékonysága). A legújabb osztályozási rendszerekben a hagyományos neurózis formakör szorongásos, szomatoform és disszociatív tünetegyüttesekre vált szét, az utóbbiak a hisztériás jelenségeket is magukban foglalják. Mind a neurózis, mind a hisztéria kifejezés kimaradt az osztályozási rendszerekből.

Ha az egyénnek nem volt módja rugalmas énvédő és megküzdő pszichológiai mechanizmusok megtanulására és kidolgozására, a bonyolult vagy számára bonyolult helyzetben többnyire célszerűtlen utat választ: kétségbeesik, menekül, belebetegszik, reményvesztettségében italozni kezd, vagy öngyilkos-

ságig szűkülhetnek be a cselekvési lehetőségei. A klinikai tapasztalat szerint az ilyen lélektani válsághelyzetek egyre gyakoribbak, s mivel a szorongás, kétségbeesés vegetatív idegrendszeri tünetekkel jár együtt, a segítséget a testi panaszoknak megfelelő orvosi rendelőkben keresik, anélkül, hogy panaszaik valódi jellegével, következmény voltával tisztában lennének. Ha a negatív szomatikus leletek mögött az orvos nem gondol az emocionális eredet lehetőségére, a beteg feszültségei fokozódnak és addig jár orvostól orvosig, amíg valamilyen banális diagnózist nem kap, vagy az egyre csökkenő teljesítőképessége miatt invalidus állapotba nem kerül. Közöttük vannak a „crux medicorum" páciensek (18), akik a sikertelen terápiák miatt szembekerülnek az egészségüggyel, és akiket az egészségügyi személyzet részéről is negatív indulatok öveznek. Ez az ördögi kör nagy valószínűséggel létrejön, ha a kezdetben a pszichológiai oldal felderítetlen marad, évek múlva a rögzült funkcionális panaszok oldása alig remélhető, a betegszerep veszi át a meggyengült énvédelem funkcióit (19).

Az idegrendszerrel rendelkező élőlények a váratlan eseményekre a vegetatív idegrendszer készenléti állapotával reagálnak, mely lehetővé teszi a támadást vagy a menekülést. Ez az alarmkészség az emberre is jellemző: a váratlan, fenyegető vagy annak vélt esemény mindenkinél – leegyszerűsítve – szimpaticotoniás készenlétet vált ki (teljesítményfokozó lámpaláz, vizsgadrukk). Ennek az izgalmi állapotnak a szubjektív élménye a szorongás, kognitív tartalma a félelem.

A kiváltott viselkedésminta, az érzelmi reakció intenzitása és tartama elsősorban attól függ, hogy az eseményt az egyén hogyan interpretálja: ha számára veszélyesnek minősül, kitér előle, ha saját erőit mobilizálni tudja, megbirkózik a helyzettel. Jól ismert mindennapi tapasztalat, hogy ugyanarra a veszélyhelyzetre, váratlan eseményre, konfliktusra az egyes egyének rendkívül eltérően reagálnak. Ez azt is jelenti, hogy egy adott eseményre az érzelmi, viselkedésbeli reakció nemcsak és nem is elsősorban az eseménytől, hanem az azt észlelő, minősítő egyéntől függ. Az egyén tudja, hogy őt bizonyos események jobban megviselik, mint másokat, de természetének, veleszületett tulajdonságának tartja, kiszolgáltatottnak érzi magát. A lélektanilag kevésbé tájékozott egyén nem tud különbséget tenni a testi és a lelki gyötrődései között. Az ijedtséggel, meglepődéssel járó készenléti állapot testi szenzációi is nagyobb jelentőséget kapnak, a szorongás jelei betegség képzetét keltik, a szorongás fokozódik és a teljesítményt fokozó élettani hatása helyett egyre inkább a kétségbeesés, a döntési bizonytalanság, a pszichológia szakkifejezésével a debilizáló szorongás felé tolódik el.

Az egyén számára a váratlanul rátörő szorongásos állapot, annak túlértékelése, katasztrófaként való felfogása – gyakran halálfélelemmel, a megőrüléstől való félelemmel jár – az újabb „rosszulléttől" való félelme révén a rohamok ismétlődésével veszélyeztet *(pánik-szindróma);* a beteg egyre kevésbé mer hosszabb útra vállalkozni, majd a lakásból sem megy ki *(agorafobia),* egyre kétségbeesettebb, önmagát kezdi leértékelni. A környezet nem érti meg a többnyire banális okokra bekövetkező szorongásokat, akaratgyengeségnek, jellemhibának minősíti. A beteg egyre inkább önmagát is leértékeli, jövőjét reménytelennek látja, elkeseredik, öngyilkossági fantáziái jelennek meg *(depresszió),* vagy mesterséges örömforrást keres *(addikció).* Ezek az állapotok az egyén számára kívülálló által nehezen átérezhető gyötrődéssel járnak.

Az utóbbi évtizedekben az idegrendszeri metabolizmusok biokémiai és pszichofarmakológiai kutatásai a gyógyszeres terápia hatékonyságát jelentősen növelték. Ezek a korszerű gyógyszerek mélyen beavatkoznak az idegrendszeri metabolizmusokba. A dopamin-, a szerotoninanyagcsere-zavar jelenléte a mentális tünetegyüttesekben bizonyított (6), bár a komplex folyamat feltárása még hátra van. A magas komorbiditás és a közös neurotransmitter diszreguláció és a többségben hatékony pszichofarmakonok a tradicionális betegség entitásokat felbontják, az egyes tünetcsoportok között a határok elmosódnak, olyan jelentős a tünetek átfedése (magas komorbiditás). Az „unitárius" felfogás szerint a szorongásos és a (nem pszichotikus) depressziós tünetcsoportok nem választhatók szét önálló kórképekké, szemben a „pluralisztikus" nézettel, mely a szorongásos és depressziós zavarok között átmeneti formát is megkülönböztet.

A pszichiátriai tünetcsoportok kezelésében a pszichoterápia és a farmakoterápia hívei ma már egyre inkább egyetértenek abban, hogy mindkét módszer hatékony, a kettő kombinálása eredményesebb, legalábbis az eddigi tapasztalatok alapján (6, 26). A komplex terápiákra való törekvés – a tünetcsoportok korai felismerésével, a célszerű terápia megválasztásával – bizonyos fokig preventív jellegű az olyan önsorsrontó életutak kialakulásában, mint a szenvedélybetegségek és az öngyilkosság. Ez a két jelenség riasztóan gyakori, ennek ellenére az egészségügy és a társadalompolitika beavatkozása elenyésző (4, 8, 11, 12).

A hazai devianciakutatás egyik jelentős eredménye annak igazolása, hogy a különböző felnőttkori beilleszkedési, alkalmazkodási zavarok gyermekkori eredetűek: elégtelen a családi és az iskolai szocializáció. Ennek következtében az élettel velejáró konfliktusok, érzelmi feszültségek feldolgozására vagy elviselésére felkészületlen egyének kiszolgáltatottak és esékenyek a nem illeszkedő, normaszegő magatartásminták számára. Ezért a beavatkozásnak is itt kellene kezdődnie, a már kialakult beilleszkedési nehézségek befolyásolása lényegesen nehezebb, költségesebb és szegényes eredményű.

A *depressziós hangulatzavarok* növekedése a modern társadalmakban szinte általános. Az életkörülmények egyre több embert hozhatnak olyan helyzetbe, amikor az alkalmazkodóképessége kimerül, és reménytelennek, kilátástalannak ítéli meg helyzetét.

Az is egyre inkább nyilvánvaló, hogy a reménytelenség, a feldolgozatlan feszültségek, a torlódó frusztrációs düh a lakosság jelentős részében az emocionális feszültséggel együtt járó testi kellemetlenségek betegségként való felfogásával jár. A depresszió bizonyos értelemben divattá vált, a tömegkommunikáció felerősíti a negatív életszemléletet, az újabb és kiváló antidepresszívumok gyártóinak ügyes marketingpolitikája és az egészségbiztosítás premizálási rendszere a depressziófogalom eszkalációjához ugyancsak hozzájárul.

Az új osztályozási rendszerek a depressziós és mániás epizódok kórismézéséhez meghatározott intenzitású és számú tünet meglétét írják elő. A depresszió korábbi „kóroktani" jelzői (endogén – exogén – pszichogén – reaktív – neurotikus) elmaradtak, a klasszikus mániás-depressziós pszichózis bipoláris hangulatzavarként megmaradt szemben az unipoláris depressziós tünetcsoporttal. Ez utóbbi aránya növekszik, enyhébb mértékben a súlyosabb (major depresszió) és nagyobb mértékben az enyhébb, tartós dysthymia.

A reprezentatív kérdőíves lakossági felmérések adatai szerint a lakosság hét százaléka mérsékelt és súlyos, több mint 17%-a enyhe depresszióra utaló panaszokkal jellemzi önmagát.

A lakosság jellemző attitűdje a hosztilitás: a többi emberrel kapcsolatos negatív attidűdök, rosszindulatú, ellenséglátó, dühös elégedetlenség (17).

A legsúlyosabb mentális zavarok a *schizophreniás psychosisok*. Ezek a multikauzális folyamatok áthatóan megváltoztathatják az egyén életminőségét. Az évszázad folyamán, a század harmincas éveiben bevezetett görcs- és kómakezelések, a század második felétől a farmakoterápia a korábban kedvezőtlen prognózist enyhítette. A társadalomtudósok hívták fel a figyelmet a tartós intézeti kezelés súlyos következményeire. A tágabb és közvetlen szociális környezet stigmatizáló, címkéző attitűdjei a betegek közösségbe való visszatérésének jelentős akadályát képezik (22). Az antipszichotikumok felváltották a nagy testi kúrákat, feleslegessé tették a fizikai korlátozásokat és a zárt ajtókat, növelték a betegek fogékonyságát a szocio- és pszichoterápiák iránt (28).

A korszerű gyógyszeres kezelés mellett az intézmények totális jellegének fokozatos oldása, a nyitott pszichiátriai osztályok, az általános kórházi osztályok közelében működő pszichiátriai egységek a beteg reszocializálásában sokat tehetnek, de még többet tehetnének, ha olyan átmeneti intézményeink volnának, ahol a szociális alkalmazkodóképességében korlátozott beteg fokozatosan újratanulhatja az illeszkedést, az önmaga ellátását, az önmagáért való felelősségvállalást. Itt is féloldalas a hazai pszichiátriai ellátás, holott talán nincs is olyan pszichiáter, aki ne értene egyet a betegek életminőségét javító félkórházi, ambuláns intézmények, védett munkahelyek, otthonok létesítésének szükségességével (4, 13).

Szemléleti változás: a tébolydáktól a közösségi pszichiátria felé

A XIX. században a társadalom álláspontját kifejező jelszó „tébolydába az elmebeteggel" volt, ennek megfelelően nagy állami elmegyógyintézetek épültek – többnyire a városok peremén (Lipótmező, Angyalföld, Nagykálló, Gyula). A hazai vezető pszichiáterek *(Oláh, Fabinyi, Pándy)* a börtönjelleg és a korlátozások megszüntetéséért, kórházi körülmények megvalósításáért küzdöttek. Az intézeti zsúfoltságon a családi ápolás terjedése enyhített. A két világháború között és után az elmegyógyintézetek kórháziasítására, illetve a neuropszichiátriai osztályok általános kórházakba illesztésére törekedtek. Ez a nyílt idegosztály és a zárt elmeosztály a jelen század közepéig jellemző volt a hazai pszichiátriai ellátásra (21). Az „ideggondozó intézetek" pszichotikus betegeket kezeltek, a neurotikusok az idegosztályokon és a rendelőintézetek idegszakrendelésein medicinális (= farmako-) terápiában részesültek. *Oláh, Nyírő, Juhász* törekvései a nyolcvanas években kezdenek megvalósulni, egyre inkább terjed az „open door" szemlélet és gyakorlat, bár a társadalmi attitűd ennek nem kedvez. A közelmúltra az „embereket a falak helyett" szemlélet térhódítása jellemző.

A pszichiátriai beteg szenvedése legalább három forrásból fakad: *a)* szenved a betegsége tüneteitől (szorongás, tévelyhangulat, a percepció és a gondolkodás torzulása), *b)* szenved a felismert teljesítménycsökkenéstől, különösen akkor, ha nem kap olyan támogató segítséget, hogy legalábbis funkcióinak egy része rendelkezésre álljon, és *c)* szenved a környezete kedvezőtlen beállítódásától, ami a családjában, a munkahelyén körülveszi, akkor is, ha már teljesen tünetmentes. Bármennyire lényegesek a pszichózis létrejöttében a biológiai tényezők, a pszichológiai és szociológiai faktorok legalább annyira hozzájárulnak a prognózis alakulásához. A különböző okból a pszichotikus világában megrekedt beteg számára ma az elmeszociális otthon a végállomás, mert hiányoznak az ellátás (rehabilitáció) közbülső intézményei.

Egyre inkább elfogadott klinikai szemlélet, hogy a legsúlyosabb pszichiátriai beteg sem az ágyhoz, hanem egyénekhez kötődik. A tartós és teherbíró terápiás kapcsolat magasabb rendű, mint a hagyományos hierarchikus orvosi modell.

A mostanában gyakran emlegetett „compliance" alapja a beteg szükségleteihez igazodó terapeuta magatartás. Nemcsak a gyógyszert kell az állapotnak megfelelő módon adagolni, hanem a terapeuta támogató magatartását is: van olyan időszak, amikor minden felelősség a terapeutáé, a beteg ellenkezése ellenére is interveniálni kell, de ahogy a beteg állapota javul, egyre inkább megosztja vele a gyógyulás felelősségét, ahogyan a szülő gondozza kisgyermekét, majd segíti a leválását és az önállósága kifejlődését. A terapeutának, mint az előrelátó szülőnek, a megfelelő önkorlátozás is feladata, hogy a későbbiekben ne legyen rá olyan nagy szükség. Ez természetesen nemcsak a pszichiátriai gyógyítás sajátossága, de itt különösen fontos a személyes kapcsolat megfelelő alakítása. Minden beteg számára és minden intézményben ez az optimális, egy beteg – egy terapeuta viszony nem alakítható ki, de az azonos szemléleti keretben működő team nagyban hozzájárulhat a kórházi kezelés idejének lerövidítéséhez, az újrafelvételek számának csökkenéséhez. Ha a beteg saját betegségét és saját magát jobban megérti, egy-egy kritikus helyzetben spontán kér segítséget, ezzel a pszichotikus dekompenzálódás gyakran kivédhető.

Sok évtizeddel ezelőtt indult meg a törekvés a pszichiátriai betegek közösségben való megtartásáért – a zárt intézetben való izolálás helyett. Ez a törekvés a laikus közvélemény ellenkezésével találkozik, amit egy-egy ritka agresszív cselekmény publikálása újra és újra felerősít. A pszichiátriai betegségek mind létrejöttükben, mind kezelésükben és kimenetelükben interperszonális jellegűek. A terápia eredményességének nem a kórház a legfontosabb eleme, hanem a járóbeteg-szolgálat, mely a betege számára minden időben elérhető. A pszichiátriai ellátást a beteg otthonához kell közelíteni. Nemcsak a beteg, a családja és a közvetlen környezete is terápiás intervenciót igényel. A tapasztalat azt mutatja, hogy sok pszichiátriai beteg elvész a kórház, a gondozóintézet és a család, illetve otthontalanság között.

A hazai medicina még mindig kórházközpontú, a pszichiátria is. A medicinális modell az akut, legsúlyosabb tünetek enyhüléséig indokolt; a lényeg a beteggel való foglalkozás folyamatossága a tünetmentesség és a funkcióképesség helyreállásáig. A közösségi pszichiátria nemcsak azt jelenti, hogy az akut és csak kórházi körülmények között kezelhető beteget a tünetei enyhülésével a félkórházi, nappali, ambuláns, segítő szolgálatok együttműködő hálózata fogadja be, hanem azt is, hogy a komplex mentálhigiénés rendszerbe bárhol felbukkanó beteg a szükségleteinek megfelelő egységhez irányítható. Ebbe

a rendszerbe beletartozik a betegek hozzátartozóival való foglalkozás, a betegek érdekképviseleti szervei létrehozásának elősegítése, segítőkész laikusok bevonása (képzése és szinten tartása) a non-professzionális tevékenységbe (13). A háziorvosi szolgálat egyre inkább részt vesz a mentális betegek ellátásában. Mozgó teamek, területen, terepen működő *mentál-egészségügyi szakemberek* tudnának leginkább konkrét segítséget nyújtani. A gyógyszergyári marketingtevékenység összeegyeztethető – ezt egyre több példa bizonyítja – a háziorvosok pszichiátriai konzultációs szolgálatának fejlesztésével. Az önkormányzatok felelősek a lakosság egészségi állapotáért is. A mentális egészség megtartása és a mentális zavarok megelőzése terén természetes szövetségesek. A pszichiátriának is ki kell lépnie a szakmai elzárkózásból, és nyitnia kell a területi tevékenység felé.

Az utóbbi évtizedben a pszichiátriai képzés és továbbképzés megerősödött, nem utolsósorban a nagy gyógyszergyárak támogatásának köszönhetően. A szakma furcsa paradoxona, hogy mire körvonalazódik a következő feladatsor, a megvalósítás anyagi lehetőségei egyre szűkülnek. Ez azonban nem jelentheti azt, hogy annyit se tegyünk, ami lehetséges.

Az agyműködés zavaraival foglalkozó ideggyógyászok és elmegyógyászok kezdenek ismét egymásra találni, a neurológiai és a pszichiátriai paradigma az idegtudományok felé konvergál. Egyidejűleg azonban azt is tudomásul kell vennie a klinikusoknak, hogy az agyműködés és a környezet, beleértve a társas és társadalmi környezetet is, elválaszthatatlanok egymástól. A biológiai, pszichológiai és szociológiai szemlélet egyik összetevője sem hagyható figyelmen kívül a modern kor mentális zavarainak kezelésében és megelőzésében. A pszichiátriai zavar multikauzális, biológiai, pszichológiai és szociológiai tényezők egyaránt közrejátszanak a tünettan, a kimenetel alakulásában. A terápia is akkor válhat eredményesebbé, ha nem a tünetekre összpontosít csupán, hanem hozzájárul az adaptív magatartás, a megbomlott egyensúly helyreállításához.

IRODALOM: 1. A hazai elmegyógyászat időszerű kérdései. Az MTA Orvosi Tudományok Osztálya Pszichiátriai Bizottságának helyzetelemzése 1992 tavaszán. Psychiat. Hung., 1992, *7*, 467–479. – 2. A lelki egészség megőrzése. Nyilatkozat. Az MTA Orvosi Tudományok Osztálya Pszichiátriai Bizottsága. Orv. Hetil., 1992, *133*, 989–990. – 3. A mentális és viselkedészavarok osztályozása BNO-10 WHO-MPT, 1994. – 4. A pszichiátriai zavarok gyógykezelése. A Pszichiátriai Szakmai Kollégium állásfoglalása. Psychiat. Hung., 1997, *12*, 123–192. – 5. *Andorka R.:* Deviáns viselkedések Magyarországon – általános értelmezési keret az elidegenedés és anomia fogalmak segítségével. In Devianciák Magyarországon. Szerk.: *Münnich I., Moksony F.:* Közélet Kiadó, Budapest, 1994, 31–75. old. – 6. *Bánki M. Cs.:* A depressziók ambuláns farmakoterápiája. Psychiat. Hung., 1996, *11*, 45–54. – 7. *Buda J., Ozsváth K., Tényi J.:* „Neurotikusok" gyakorisága az egészségügyi alapellátást igénybevevő pécsi üzemi dolgozók között. Népegészségügy, 1974, *55*, 336–340. – 8. Emberi jogok és elmeegészségügy: Magyarország. Szerk.: *Rosenthal, E., Okin, R., Brauer, E. W. és mtsai:* Mental Dysability Rights International Washington College of Law, American University, Washington D. C., 1996. – 9. Jelentés a pszichiátriai, neurológiai és stroke ellátás országos helyzetéről. Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet, Informatikai és Szervezési Osztálya, 1997. – 10. *Füredi J.:* A magyar pszichiátria 25 éve. Psychiat. Hung., 1994, *9*, 99–115. – 11. *Gönczöl K.:* A betegek emberi és állampolgári jogainak érvényesülése a pszichiátriai fekvőbeteg-intézetekben és pszichiátriai otthonokban. Psychiat. Hung., 1997, *12*, 45–50. – 12. *Gönczöl K.:* Az öngyilkosságot megkísérlő személyek emberi és állampolgári jogai érvényesülésének vizsgálatáról. Az OBH 5006/1997. sz. jelentése, 1997. – 13. *Harangozó J.:* Röpirat a magyar pszichiátriáról. Psychiat. Hung., 1997, *12*, 75–87. – 14. *Józan P.:* A halandóság romlásának okai Magyarországon. In: Devianciák Magyarországon. Szerk.: *Münnich I., Moksony F.:* Közélet kiadó, Budapest, 1994, 150–162. old. – 15. *Juhász P., Kopp M., Veér A.:* Korszerű módszer a neurózis szűrővizsgálatához. Ideggyógy. Szle., 1978, *31*, 292–299. – 16. *Kopp M., Skrabski Á.:* A neurózis szempontjai különösen veszélyeztetett társadalmi csoportokban. In Tanulmányok a társadalmi beilleszkedési zavarokról. Szerk.: *Münnich I.* Kossuth Kiadó, Budapest, 1988, 143–168. old. – 17. *Kopp M., Skrabski Á.:* Magyar lelki állapot. Végeken Kiadó. Budapest, 1992. – 18. *Ozsváth K.:* Cuius crux: medicorum vel aegroti? Orv. Hetil., 1982, *123*, 2999–3004. – 19. *Ozsváth K.:* Testi betegségek képében jelentkező érzelmi feszültségek. In A neurosis változó arca. Szerk.: *Buda B., Füredi J.* Medicina Kiadó, Budapest, 1989, 23–66. old. – 20. *Ozsváth K., Buda J., Pál T. és mtsa:* Pécsi üzemi dolgozók pszichometriai vizsgálata önjellemző panaszleltár kérdőívvel. Orv. Hetil., 1974, *115*, 737–740. – 21. *Pisztora F.:* Önálló elmegyógyintézet, vagy elmeosztály általános kórház keretében? Psychiat. Hung., 1997, *12*, 225–269. – 22. *Pörczi J., Ozsváth K., Kózán G. és mtsai:* Az elmebetegekkel kapcsolatos beállítódás. Orv. Hetil., 1972, *113*, 359–361. – 23. *Rajna P.:* Az elmúlt húsz év technikai fejlődésének jelentősége a pszichiátriában. Psychiat. Hung., 1995, *10*, 155–169. – 24. *Rogers, D.:* Neuropsychiatry. Brit. J. Psychiat., 1987, *150*, 425–427. – 25. *Szádóczky E., Fazekas I., Füredi J. és mtsai:* Kedélybetegségek és szorongásos zavarok előfordulása családorvosi gyakorlatban. Psychiat. Hung., 1996, *11*, 495–505. – 26. *Tringer L.:* Egyes pszichofarmakonok hatása a tanulásra és a motivációs folyamatokra. Psychiat. Hung., 1996, *11*, 517–526. – 27. *Tringer L.:* A gyógyító beszélgetés. Magyar Viselkedéstanulmányi és Kognitív Terápiás Egyesület, Budapest, 1991. – 28. *Trixler M.:* A művészet-pszichoterápia lehetőségei a schizophrén pszichózisok terápiájában. In A schizophrénia pszichoterápiája. Szerk.: *Trixler M.* POTE Pszichiátriai és Orvosi Pszichológiai Klinika, Pécs, 1996, 105–113. old. – 29. *Üstün, T. B., Sartorius, N.:* Mental Illness in General Health Care. John Wiley and Sons, Chichester., 1995, 459–505. old.

(Ozsváth Károly dr., *Pécs*, Rét u. 2. 7623)

MEGRENDELHETI külföldre bárhová, forintfizetés mellett

az ORVOSI HETILAP-ot

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

Kreon®

Világelső a pancreasenzim-pótlásban

SOLVAY

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

Macska a talpán !

CHINOTAL®

drazsé 400 mg pentoxifyllin
injekció 100 mg pentoxifyllin

Változatlan hatóanyag

Változatlan farmakokinetika

Változatlan hatás

•

Kevesebb színezőanyag

Könnyebben lenyelhető forma

Új név

CHINOTAL®

A gyógyszeralkalmazási előírás teljes szövegét
a "Vademecum" című kiadvány tartalmazza.

OGYI-T.: 4684
OGYI-T.: 4685

CHINOIN
1045 Budapest, Tó utca 1-5.
Tel.: 169-0900 Fax: 169-0282

Hepatocellularis carcinoma eredményes All-transz-retinsav kezelése

Egyed Miklós dr.[1], Nyárádi Attila dr.[1], Boros Berta dr.[1], Viski Anna dr.[2], Kelle Mária dr.[3], Puskás Attila dr.[4], Kocsis Tibor dr.[4] és Horváth Gyula dr.[5]

Kaposi Mór Megyei Kórház, Kaposvár, Belgyógyászati Osztály, (osztályvezető főorvos: Rumi György dr.)[1]
Patológiai Osztály (osztályvezető főorvos: Viski Anna dr.)[2]
Radiológiai Osztály (osztályvezető főorvos: Horváth Gyula dr.)[3]
Sebészeti Osztály (osztályvezető főorvos: Vincze Károly dr.)[4]
Pannon Agrártudományi Egyetem, Kaposvár, Diagnosztikai Központ, (igazgató: Repa Imre dr.)[5]

A 44 éves nőbeteget malignus lymhoma gyanúja miatt vizsgálták. A hasi ultrahang- és CT-vizsgálat multiplex májlaesiót és a v. portae részleges thrombosisát igazolta. Mérsékelten emelkedett alfa-foetoprotein, ASAT, ALAT szinteket (normálérték kétszerese), negatív vírusszerológiai (hepatitis B és C vírus) eredményeket kaptak. Májtranszplantációt a pylethrombosis miatt elutasították. A beteg írásos beleegyezését követően per os All-transz-retinsav kezelést kezdtek 45 mg/m^2/nap dózisban abból a megfontolásból, hogy a hepatocellularis carcinoma és az akut promyelocytás leukaemia patomechanizmusa hasonló lehet. A kezelést követően a beteg 15 kg-ot hízott, 20 hónapja dolgozik. Az ismételt hasi CT az intrahepaticus tumor csaknem teljes regresszióját mutatta.

Kulcsszavak: hepatocellularis carcinoma, kezelés, All-transz-retinsav

Successful treatment of hepatocellular carcinoma with All-trans-retinoic-acid. A 44-year-old female patient was admitted to our department with diagnosis of malignant lymphoma. The abdominal USG and CT showed multiple liver lesions with partial portal vein thrombosis, moderately increased alfa-fetoprotein (AFP), ASAT, ALAT (2× normal value), serology was negative for HBV and HCV. Liver transplantation was suggested but refused because of portal vein thrombosis. ATRA (45 mg/m^2/day orally) was given on the basis of the assumption that HCC and acute promyelocytic leukaemia share similar oncogenic pathway (alter the RAR alpha and beta receptors). She was gained 15 kg-s and has resumed her work as a teacher for the last 20 months. Abdominal CT showed a complete regression of the intrahepatic tumour.

Key words: hepatocellular carcinoma, treatment, All-trans-retinoic acid

A hepatocellularis carcinoma (HCC) kezelése nem megoldott, a különböző terápiára – doxorubicin vagy interferon – adott válasz 10% körül mozog (1). Az irodalmi adatok szerint jobb válaszkészség és túlélés időnként interferon kezelést követően észlelhető (2).

Esetismertetés

A 44 éves nőbeteget több mint egy éve utalták osztályunkra malignus lymphoma gyanújával. 15 éven keresztül hormonális anticoncipienseket szedett. Három hónappal felvétele előtt epigastrialis diszkomfort és jobb bordaív alatti fájdalmai jelentkeztek, 12 kg-ot fogyott.

Fizikális vizsgálata során hepatomegalia, sápadtság és ascites volt észlelhető. A hasi UH és CT multiplex májlaesiókat igazolt a vena portae parciális thrombosisa mellett.

A laborleletek közül az α-foetoprotein (AFP), ASAT, ALAT (a normálérték felső határának kétszerese) mérsékelt emelkedésén kívül egyéb kórosat nem észleltünk. A hepatitis B és C vírusszerológia negatív volt.

CT vezérelt biopszia történt, megerősítve a HCC diagnózisát.

Tekintettel az előrehaladott állapotra, májtranszplantációt javasoltunk, és ehhez laparotomia és hisztológiai mintavétel történt a tumorosan átépült morfológiájú májból. Sajnálatos módon a portathrombosis miatt a transzplantációt elutasították.

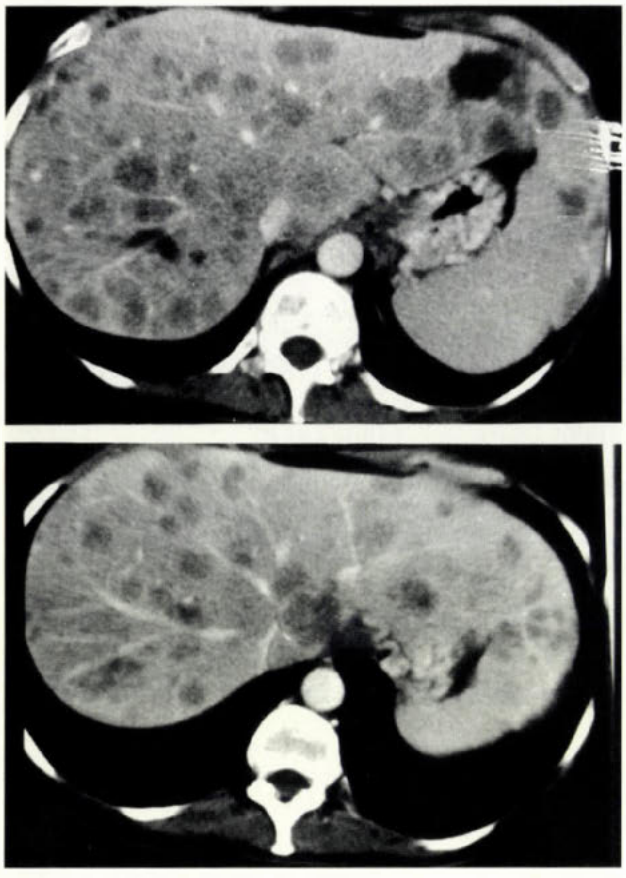
A beteg állapota folyamatosan romlott, és első észlelését követően két hónappal cachexiássá vált. Rendszeresen kezeltük osztályunkon súlyos felső gastrointestinalis vérzések miatt, melyek oka duodenalis ulcus és ventricularis erosiók voltak. Egy alkalommal a csillapíthatatlan ulcusvérzés miatt műtéti beavatkozás vált szükségessé.

A reménytelen szituációra való tekintettel a szórványos irodalmi adatok (3, 4) alapján a betegnek ATRA terápiát javasoltunk. Miután aláírta a beleegyező nyilatkozatot, alternáló heti bázison nap 45 mg/m^2 per os ATRA kezelést kezdtünk, kezdetben a beteg rendkívül rossz általános állapota miatt a gyógyszer bevétele is nehézséget jelentett. Nyolc nappal a terápia megkezdése után igen kifejezett transzaminász-emelkedést észleltünk (normálérték 10-szerese).

Azóta több mint 20 kg-ot hízott és hetedik hónapja tanárként ismét dolgozik. A kontroll hasi CT az intrahepaticus tumor szinte teljes regresszióját igazolta, és a szérum AFP-érték normalizálódott.

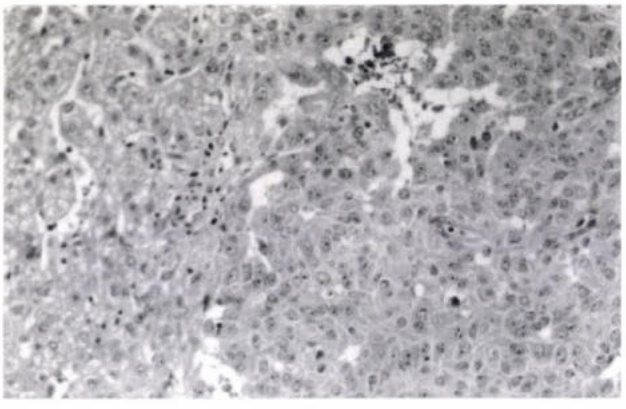
Ez az egy eset annak a lehetőségét mutatja, hogy az ATRA-kezelés reményt adhat HCC-s betegek kezelésére.

Rövidítések: HCC = hepatocellularis carcinoma: ATRA = All-transz-retinsav

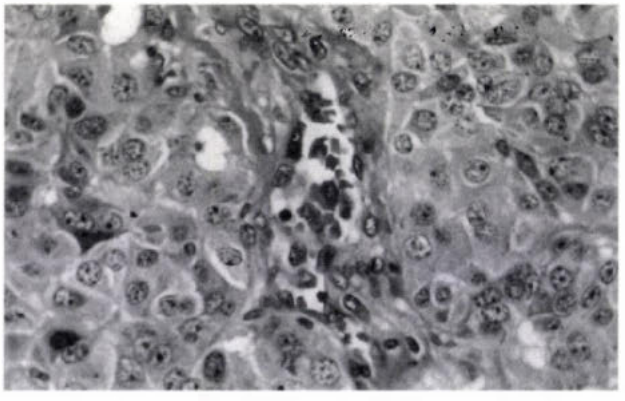


1. ábra: A máj CT képe a kezelés előtt

2. ábra: A máj CT képe a kezelés után



3. ábra: A tumor és az ép májszövet határzónája (HE, 250×)



4. ábra: A daganat centrális része, polymorph hepatoblastokkal, jellegzetes sinusoidalis érrajzolat (HE, 500×)

Jelenleg az USA M. D. Anderson Cancer Centerben megfigyelésünkre alapozva tanulmány indul az ATRA kezelés hatásosságának felmérésére HCC-s betegek esetében.

A szerzők köszönetet mondanak a haematologiai osztályon dolgozó nővérek áldozatos munkájáért.

IRODALOM: 1. *Chung, H. T. és mtsai:* Recombinant a2 interferon is superior to doxorubicin for inoperable hepatocellular carcinoma: a prospective randomised trial. Br. J. Cancer, Vol. 60. 1989, *60,* 928–933. – 2. *Ching-Lung, L. és mtsai:* Recombinant interferon-a in inoperable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. Hepatol., 1993, *17,* 389–394. – 3. *Hugues de The:* Biological effects on altered retinoic acid receptors. Education sessions of the second EHA. – 4. *Yasutoshi Muto és mtsai:* Prevention of scod primary tumours by an acyclic retinoid, polyprenoic acid, in patients with hepatocellular carcinoma. N. Engl. J. Med., 334, 24, 1561–1567.

(Egyed Miklós dr., *Kaposvár*, Pf. 120. 7400)

Baypress®

a sokoldalú

1 x 1 tabletta naponta a hypertonia kezelésében

ICN Alkaloida Rt.

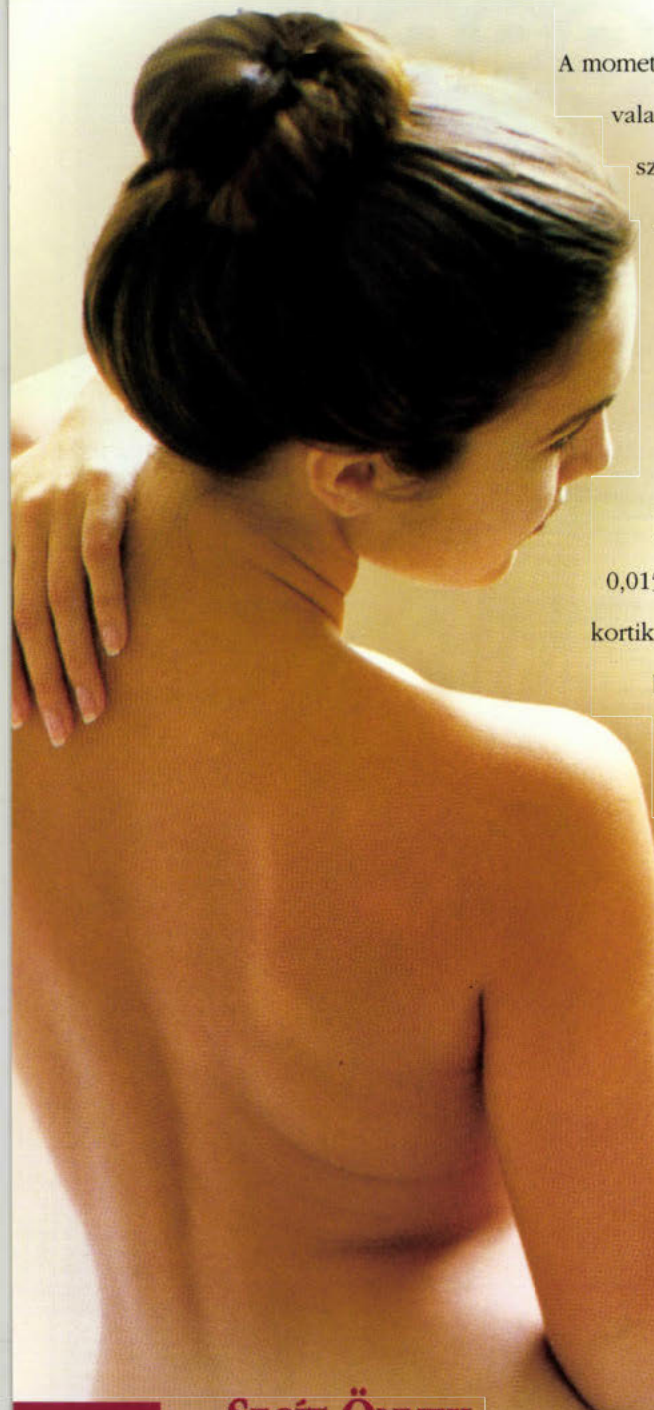
1036 Budapest, Lajos u. 48-66. Telefon: 436-2100

® = A BAYER AG, Németország bejegyzett védjegye.

Elocom®

mometasone furoate

AZ EGÉSZSÉGES BŐRÉRT



A mometazon furoát kortikoszteroid, mely gyulladást- és viszketést csökkentő, valamint érszűkítő hatása folytán külsőleg eredményesen alkalmazható a szteroid kezelést igénylő dermatosisok terápiájában.

A vizsgálatok szerint ép bőrfelületen a kenőcs alkalmazását követően 8 órával a hatóanyag 0,7%-ban szívódott fel szisztémásan, a többi gyógyszerforma esetében a felszívódás valószínűleg még kisebb mértékű. A gyulladás és/vagy egyéb bőrt érintő kóros folyamat, valamint az occlusiv kötésben történő alkalmazás növeli a percutan abszorpciót.

Hatóanyag: 0,0150 g mometazonum furoicum 15,0 g kenőcsben; 0,0150 g mometazonum furoicum 15,0 g krémben. **Javallatok**: külsőleges kortikoszteroid kezelést igénylő gyulladással és/vagy pruritussal járó bőrbetegségek (pl. psoriasis vulgaris, dermatitis atopica, irritáció és/vagy allergia okozta kontakt dermatitis).

Gyermekeknek 6 hónapos kortól (krém/kenőcs): Atópiás dermatitis, allergiás kontakt dermatitis és kortikoszteroid-érzékeny dermatitisok rövid időtartamú kezelése.

Adagolás: kenőcs és krém - naponta egy alkalommal kell az érintett bőrfelületet vékonyan bekenni. A kezelés időtartama általában 3 hét.

Megjegyzés: + csak vényre adható ki.

Csomagolás: krém: 15 g, kenőcs: 15 g, (Schering-Plough)

Rendelhetőség: vényre szabadon rendelhető

Részletesebben lásd: Alkalmazási előirat

OGYI eng. száma: 8786/41/95.

Segít Önnek

az atópiás dermatitis, ekcémák és a pszoriázis kezelésében!

- számos szteroidra reagáló dermatózisban alkalmazható
- gyors és tartós javulást biztosít
- egyedülálló biztonságosság
- napi egyszeri adagolással hatékony és gazdaságos
- parabenmentes, vivőanyaga nem allergizál
- krém és kenőcs formájában rendelhető (15 g)

Schering-Plough / USA

INFORMÁCIÓS IRODA 1027 Budapest, Kapás u. 11-15. Tel.: 201-2850

Orális fogamzásgátlás thromboemboliás szövődményeinek megelőzése: módszertani javaslat

Póka Róbert dr., Balogh István[1], Ajzner Éva dr.[1] és Nagy István Géza dr.

Debreceni Orvostudományi Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika (igazgató: Borsos Antal dr.)
Klinikai Kémiai Intézet (igazgató: Muszbek László dr.)[1]

A szerzők elemzik az orális fogamzásgátlók thromboemboliás szövődményeinek gyakoriságát. Konkrét esetek kapcsán ismertetik a vénás thrombosisra, thromboemboliás megbetegedésre hajlamosító genetikai tényezők közül a legújabban leírt és leggyakrabban patogenetikai faktornak tartott thrombophiliát okozó abnormitást, az aktivált protein-C-rezisztenciát. 350 fogamzásgátlót szedni kívánó panaszmentes nőnél végezték el az aktivált protein-C-rezisztencia vizsgálatát, s az esetek 9,1%-ában igazolták a Leiden-mutáció heterozigóta formájának jelenlétét. A viszonylag ritka, de legtöbbször életet veszélyeztető szövődmény megelőzésére orális fogamzásgátlók receptjének első alkalommal történő felírásakor javasolják az aktivált protein-C-rezisztencia vizsgálat elvégzését. A pozitív eredményű vizsgálat életre szóló segítséget nyújt a thrombosis rizikóját növelő környezeti tényezők tudatos elkerülésére. Negatív eredmény birtokában azonban csökkenthető azon nők száma, akik a thrombosistól való aggodalom miatt nem szednek orális fogamzásgátlót és kockáztatják a nem kívánt terhesség létrejöttét.

Kulcsszavak: thrombosishajlam, aktivált protein-C-rezisztencia, orális fogamzásgátlás

Prevention of thromboembolic complications associated with oral contraceptive use: recommendation for changing the protocol of first prescription. The authors analyse the incidence of thromboembolic complications during combined oral contraception. Among genetic factors predisposing to venous thrombosis and thromboembolic disease, they present, with the help of three case histories, the molecular biology of activated protein-C resistance, the newly discovered and most frequently implicated pathogenetic factor of inherited thrombophilia. Among 350 asymptomatic women requesting prescription for an oral contraceptive they found a 9.1% frequency of heterozygote Leiden-mutation carriers. For the prevention of a rare, however, almost always life-threatening complication the authors recommend activated protein C-resistance analysis to be carried out whenever an oral contraceptive is prescribed for the first time. Positive results will provide life-time aid in avoiding factors which increase the risk of thromboembolic disease. Negative results may help reducing the number of those who, risking an unwanted pregnancy, are hesitant to start on oral contraceptives for their implication in thromboembolic disease.

Key words: thrombophilia, resistance to activated protein-C, oral contraception

Magyarországon az elmúlt években igen magas volt a terhességmegszakítások száma. 1995-ben több mint 78 000 művi vetélést végeztek (14). A szülések száma ugyanakkor csökkenő tendenciát mutat és 1995-ben is csak közel 110 000 volt. Nyugat-Európában átlagosan három szülésre jut egy terhességmegszakítás, míg Magyarországon 3 : 2-nél is rosszabb az arány (7). A depó-gesztogéneken kívül nincs olyan fogamzásgátló típus, amely hazánkban ne állna rendelkezésre. A kombinált orális fogamzásgátló tabletták egész sora kapható, és valóban ez a legnépszerűbb védekezési módszer. Vajon miért nem szedett tablettát az a közel 80 000 magyar nő, akik 1995-ben nem kívánt terhességüket megszakíttatták? Sajnos, a három szokásos válasz mindannyiunk számára ismert. A művi vetélésre kerülő nők nagy része nem tudott a fogamzásgátlásról vagy nem tudatosult bennük ennek szükségessége. Sokan azért nem szedték a fogamzásgátló tablettát, mert nagyon drága. Valóban, a magyar nők egységnyi bruttó nemzeti jövedelemre számítva 30–50%-kal többet fizetnek ugyanazért a fogamzásgátló tablettáért, mint brit kortársaik (15). Elgondolkodtató, hogy ilyen kedvezőtlen terhességmegszakítási arány mellett nálunk még drágábbak ezek a tabletták, mint Nyugat-Európában. A nők harmadik nagy csoportja azért nem szed fogamzásgátló tablettát, mert fél a mellékhatásoktól és a szövődményektől. A legsúlyosabb mellékhatás valamenynyi fogamzásgátló tablettánál, beleértve a harmadik generációs gesztogéneket tatalmazó készítményeket is, a thromboemboliás szövődmény kialakulása (4, 16). Ez fokozottan veszélyezteti azokat a betegeket, akiknél hereditér vagy szekunder thrombophilia áll fenn.

Sokáig az öröklött thrombosishajlam leggyakoribb okaként a természetes antikoagulánsok valamelyikének (AT-III, protein-S, protein-C) hiányát tartották számon, de ezek hiányával az esetek csupán 3–12%-a magyarázható (1). A további igazoltan thrombophiliát előidéző (plazminogén deficiencia, egyes dysfibrinogenaemiák, homocystinuria), ill. azzal összefüggésbe hozható öröklött tényezők (faktor XII-hiány, heparin kofaktor-II-

Rövidítések: APC = aktivált protein-C; APTI = aktivált parciális tromboplasztin idő; PCR = polimerase chain reaction (polimeráz láncreakció)

hiány, plazminogén aktivátor és inhibitor rendellenességek, hisztidingazdag glikoprotein emelkedett szintje, esetleges szöveti faktor út inhibitor deficiencia) együttesen is csak az öröklött thrombosishajlam eseteinek további néhány %-ára adnak magyarázatot.

1994-ben Dahlbäck és csoportja aktivált protein-C (APC) rezisztencia néven leírtak egy új thrombophiliát okozó abnormitást, melyet a mélyvénás thrombosis klinikailag igazolt eseteinek 40–50%-ában lehet kimutatni (5, 6, 17). Az APC-rezisztencia-betegség molekuláris genetikai hátterében leggyakrabban az V. faktor génjének pontmutációja (Leiden-féle mutáció) áll (2), ami az 1691-es bázis guanin-adenin cseréjét eredményezi. Az így keletkező V. faktor fehérjeláncában az 506. aminosav arginin helyett glutamin lesz (3, 8). Az abnormis V. faktor az alvadási kaszkádban megfelelően működik, de aktiválódott formáját az APC elbontani nem tudja, így az tovább perzisztálva thrombosiskészséget okoz. A mutáció megléte heterozigóta formában 5–10-szeresére, homozigóta formában pedig 50–100-szorosára fokozza a thrombosis kockázatát. Egészséges populációban a Leiden-féle mutáció előfordulása 5%-ra tehető.

Az öröklött thrombosishajlam korábban ismert formái közül a protein-C (11) és a protein-S hiánya is társulhat APC-rezisztenciával (18). Az APC-rezisztencia-vizsgálat akkor is elvégezhető, ha a beteg antikoaguláns kezelés alatt áll (12).

Betegek és módszerek

A Debreceni Orvostudományi Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján orális antikoncipens újonnani felírását vagy további szedéshez szükséges újrarendelést kérő fiatal nőbetegek thrombophilia irányú vizsgálata során felismerésre került trombophiliás esetek indítottak bennünket arra, hogy thrombophilia szűrést végezzünk, minden ilyen céllal szakrendelést felkereső betegen. Tapasztalataink közül három esetet ismertetünk figyelemfelhívó céllal. Két betegnél sajnos már csak a thrombosis kialakulását követően került felismerésre az öröklött thombosishajlam, egy esetben azonban a szűrés eredményeként a thrombophiliát sikerült még időben, az orális antikoncipens szedésének megkezdése előtt diagnosztizálni.

1. eset. A 19 éves nőbetegnél (Sz. É.) kombinált orális fogamzásgátló szedése mellett alakult ki alsó végtagi mélyvénás thrombosis. Vizsgálatainkat tartós orális antikoagulálás alatt végeztük. A tartós orális antikoagulálás 2 és 3 közötti INR-re titrált Syncumar dózissal történt.

2. eset. A 17 éves nőbeteg (K. E.) antiandrogénnel kombinált orális fogamzásgátló szedése alatt kialakult jugularis véna thrombosis miatt került belgyógyászati kezelésre. Vizsgálatainkat az 1. számú esetben alkalmazottal azonos tartós orális antikoagulálás alatt végeztük.

3. eset. A 20 éves nőbeteg (Sz. K.) orális anticoncipiens első felírása végett érkezett klinikánkra.

Mindhárom betegnél a véralvadás szűrőtesztjeinek (protrombinidő, aktivált parciális tromboplasztinidő, trombinidő) elvégzése mellett APC-rezisztencia vizsgálatot végeztünk. A protrombinidő mérését Innovin (Baxter) reagenssel, az aktivált parciális tromboplasztinidőt PTT Automate (Diagnostica Stago) reagenssel, a trombinidőt a Reanal cég reagensével ACL-300 lézer nefelométeren (Instrumentation Laboratory) mértük. Az APC-rezisztencia vizsgálat mind funkcionális, mind molekuláris biológiai teszttel megtörtént. A funkcionális tesztben PTT Automata (Diagnostica Stago) reagenssel mértük a betegek aktivált parciális tromboplasztinidejét (APTI) aktivált protein-C (APC, Diagnostica Stago) jelenlétében és hiányában, majd az eredményeket ráta formájában adtuk meg (APC jelenlétében mért APTI/APTI) (5). Orális antikoagulálásban részesülő betegeknél a módosított APC tesztet végeztük (9), ahol a betegmintát faktor V hiányplazmával (Organon Teknika) 5×-ösre hígítottuk, és az így nyert mintán végeztük el a vizsgálatot. APC-rezisztencia mellett szólt, ha a ráta 2 alatt volt. A molekuláris biológiai vizsgálat az Arg506≥Glu mutáció lehetséges helyét közrefogó génszakasz polimeráz láncreakcióval (PCR) történő amplifikációját követően a PCR-termék restrikciós endonukleázzal való emésztése után, az emésztési termékek agaróz gélelektroforézissel történő kimutatásán alapult (2, 10). A molekuláris biológiai teszthez az oligonukleotidok szintézisét és a Taq polimerázt a Pharmacia, az Mnl 1 restrikciós endonukleázt a New England Biolabs, az agarózt pedig a Perkin–Elmer cégtől szereztük be.

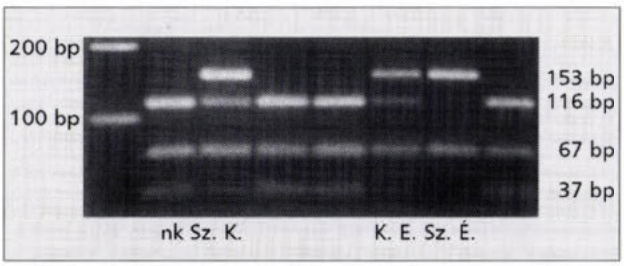
Az esetismertetésben részletezett módszerekkel végeztük el 350 panaszmentes, fogamzásgátlót szedni kívánó nő APC-rezisztencia vizsgálatát. Az átlagos életkor 24 év volt, 16 és 42 éves szélső értékekkel. A szűrési anyag 178 esetében a családi anamnézis és a molekuláris biológiai vizsgálat eredményének összehasonlítására is lehetőségünk volt.

Eredmények

A véralvadás szűrőtesztjei 2 betegnél (Sz. É., K. E.) a dicumarin terápiának megfelelő eredményeket mutattak, a harmadik betegnél (Sz. I.) eltérés nélkülinek bizonyultak (az adatokat itt nem közöljük). Mindhárom betegnél csökkent APC rátát találtunk, aminek hátterében egy esetben (Sz. É.) az V. faktor Leiden-mutációjának homozigóta, a két másik esetben (K. E., Sz. K.) heterozigóta formáját igazoltuk *(1. ábra)*. Családfa-analízisre Sz. É. esetében különélő szülők miatt csak részben volt lehetőségünk, minek során a proband édesanyja és egyik testvére egészségesnek, míg másik testvére heterozigóta hordozónak bizonyult, a két másik beteg esetében (K. E., Sz. K.) a családfa-analízis folyamatban van.

A szűrés keretében végzett vizsgálatok során 32 esetben (9,1%) igazoltuk a Leiden-mutáció heterozigóta formájának jelenlétét. A normális genotípusú esetek átlagos APC-rátája 2,51, a heterozigótáké 1,72 volt.

Negatív családi anamnézisűek között a heterozigóták gyakorisága 12/132 (9,1%) volt, thrombosis családi előfordulása esetén pedig 6/46 (15,1%) arányban igazoltuk a Leiden-mutáció heterozigóta formájának jelenlétét.



1. ábra: A funkcionális és a molekuláris biológiai APC-rezisztencia-vizsgálatok eredménye. Az APC-rezisztencia funkcionális tesztjéből nyert ráták mind a három betegnél csökkentek (2,00 alattiak), aminek hátterében genetikai vizsgálattal igazolható volt az V. faktor Leiden-féle mutációjának homozigóta, ill. heterozitóta formája. A restrikciós termékek agaróz gél elektroforéziséről készült fényképen az alábbiak láthatók (balról jobbra): molekulatömeg-marker, negatív (normál) kontroll (nk), vizsgált betegek mintái (K. É., Sz. K., Sz. É.). A nem jelölt három minta egyéb betegektől származik

Megbeszélés

A teljes populációban 5/100 000-re tehető a thromboemboliás megbetegedések gyakorisága. Kombinált orális fogamzásgátlót szedők között 10/100 000 esetben fordul elő thromboemboliás szövődmény. Egész Európában vihart kavart a *Jick* és *Spitzer* által vezetett WHO munkacsoport tanulmánya, amely a hamadik generációs gesztogéneket tartalmazó fogamzásgátlók értékelésével foglalkozott. Magyarországon több ilyen készítmény van forgalomban (Marvelon, Femoden, Minulet, Cilest). A vizsgálat eredményei szerint a gestodene-, desogestrel-, vagy norgestimate-tartalmú fogamzásgátlót szedők között 20/100 000 gyakorisággal fordul elő thromboemboliás megbetegedés (13). A munkacsoport összefoglaló véleménye, a számadatoknak megfelelően az volt, hogy az új generációs készítmények négyszeresére emelik a thrombosis rizikóját az átlagpopuláció veszélyeztetettségéhez viszonyítva. Az eredmények 1995. október 15-i bejelentését követően két nappal Nagy-Britanniában, öt nappal később pedig Németországban is korlátozták a harmadik generációs gesztogént tartalmazó fogamzásgátló készítmények felírhatóságát. A magyar hatóságok sem késlekedtek a hivatalos állásfoglalással. 1995. október 31-én figyelmeztetést adott ki az Országos Gyógyszerészeti Intézet Mellékhatásfigyelő Szolgálata (13). A hivatalos figyelmeztetés tartalma négy pontban foglalható össze. Az első és legfontosabb megállapítás volt, hogy felírási korlátozás nem szükséges. A pánik elkerülésének érdekében mindenképpen indokolt volt ezt így kijelenteni, hiszen Magyarországon még ma is sok terhességmegszakítást lehetne és kellene megelőzni tablettaszedéssel. A figyelmeztetés második pontja hangsúlyozza, hogy pozitív családi anamnézis esetén nem adhatók ezek a készítmények. Kockázati tényezők közé sorolandó az elhízás, visszértágulat és a thrombosis családi előfordulása. A figyelmeztetés utolsó pontja szerint a thromboemboliás szövődmények veszélye kisebb fogamzásgátlót szedők között, mint terhességben vagy művi vetélés kapcsán. Ez utóbbi megállapítás vitatható, hisz öröklött thrombosishajlam esetén a veszély nem egy-két hónapig vagy fél évig tart, mint terhességmegszakítás vagy kiviselt terhesség esetében, hanem egy egész életen át.

A WHO tanulmány kedvezőtlen eredményéből adódó nézeteltérések megoldását nem szabad azzal elintézni, hogy a kisebb rossztól van még rosszabb is. A terhesség, a terhességmegszakítás és a kombinált orális fogamzásgátlás egyformán veszélyes azokra, akiknek öröklött thrombosishajlamuk van. Számos tanulmány és saját eseteink is arra utalnak, hogy épp ezeknél a nőknél alakul ki thromboemboliás szövődmény orális fogamzásgátló tartós szedése alatt. Amíg nem győződtünk meg arról, hogy egy nőnek nincs öröklött thrombosishajlama, addig nem vezethetjük félre azzal a kijelentésel, hogy a nem kívánt terhesség a tablettaszedésnél is veszélyesebb. A fogamzásgátló tabletták „vakon" történő szedése adott esetben évtizedes expozíciót jelenthet. Ezzel szemben a terhesség csak hónapokban mérhető rizikótartamot jelent. További lényeges különbség, hogy a terhes nő sokkal gyakrabban jár orvoshoz, mint a tablettaszedő, így a kezdődő vénás keringési zavar korábban felismerésre kerül. Az öröklött thrombosishajlam igazolása laboratóriumi vizsgálattal egy életre szól. *Doszpod* és *Sas* referátuma a Magyar Nőorvosok Lapjában már 1996 elején felhívta a figyelmet az öröklött thrombosishajlam APC-rezisztenciával magyarázható eseteire (6). Véleményük szerint a vizsgálat elvégzése csak pozitív családi anamnézis esetén kifizetődő. Saját eseteink azonban jól példázzák azt, hogy a családi anamnézisben szereplő thrombosis teljes hiánya esetén is előfordulhat öröklött thrombophilia és következményes thrombosis. Ezért tehát a családi anamnézisben szereplő thrombosishajlam csak figyelemfelhívó lehet, de önmagában thrombophilia kizárására vagy megerősítésére nem használható. A célzott anamnézissel regisztrált eseteink között thrombosis családi előfordulása esetén 15%-ban, negatív anamnézis esetén pedig 9%-ban számíthatunk a Leiden-mutáció heterozigóta formájának jelenlétére. Mivel az APC-rezisztencia, az egyéb herediter thrombophiliákhoz hasonlóan, a véralvadási szűrőtesztekben nem okoz eltérést, így a „rutin" haemostasis vizsgálat nem alkalmas szűrésükre. Az APC-vizsgálat valóban költségesebb, mint egy átlagos szűrővizsgálat, de a Leiden-mutáció kimutatása a vércsoporthoz hasonlóan életre szóló eredményt ad, az állapot nem változik, így a vizsgálat ismétlése szükségtelen.

A mai magyar gyakorlat szerint orális fogamzásgátlók első alkalommal történő felírásakor elegendő teljes fizikális és nőgyógyászati vizsgálat mellett rákszűrő és májfunkciós vizsgálat elvégzése, thrombophilia irányú laborvizsgálat nem szükséges.

Az APC-rezisztencia betegség szűrési anyagunkban igazolt 9,1%-os előfordulása, a jelenlétével összefüggésben sokszorosára fokozódó thrombosiskészség, valamint az orális fogalmazásgátlás önmagában szekunder thrombophiliát okozó hatása alapján feltétlenül szükségesnek látjuk és javasoljuk orális fogamzásgátlók első alkalommal történő receptre való felírása előtt az APC-rezisztencia-vizsgálat elvégzését a negatív családi anamnézisű esetekben is.

IRODALOM: 1. *Awidi, A. S., Abu-Khalaf, M., Herzallah, U. és mtsai:* Hereditary thrombophilia among 217 consecutive patients with thromboembolic disease in Jordan. Am. J. Hematol., 1993, *44,* 95–100. – 2. *Bertina, R. M., Koeleman, B. P., Koster, T. és mtsai:* Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. Naure, 1994, *369,* 64–67. – 3. *Bertina, R. M., Reitsma, P. H., Rosendaal, F. R. és mtsa:* Resistance to activated protein C and factor V Leiden as risk factors for venous thrombosis. Thrombos. Hemostas., 1995, *74,* 449–453. – 4. *Bloemenkamp, K. W. M., Rosendaal, F. R., Helmerhorst, F. M. és mtsai:* Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing third-generation progestagen. Lancet, 1995, *364,* 1593–1596. – 5. *Dahlback, B., Carlsson, M., Svensson, P. J.:* Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. Proc. Nat. Acad. Sci. US. Am., 1994, *90,* 1004–1008. – 6. *Doszpod J., Sas G.:* A thrombosishajlam jelentősége a szülészeti és nőgyógyászati gyakorlatban. Magy. Nőorv. L., 1996, *59,* 347–351. – 7. *Drife, J. O.:* One in three. Br. Med. J., 1991, *303,* 653. – 8. *Heeb, M. J., Kojima, Y., Greengard, J. S. és mtsa:* Activated protein C resistance: molecular mechanisms based on studies using purified Gln506-factor V. Blood, 1995, *85,* 3405–3411. – 9. *Jorquea, J. I., Montoro, J. M., Fernández, M. A. és mtsai:* Modified test for activated protein C resistance. Lancet, 1994, *362,* 1162–1163. – 10. *Kalafatis, M., Bertina, R. M., Rand, M. D. és mtsa:* Characterization of the molecular defect in factor VR506Q. J. Biol. Chem., 1995, *270,* 4053–4057. – 11. *Koeleman, B. P.,*

Reitsma, P. H., Allaart, C. F. és mtsa: Activated protein C resistance as an additional risk factor for thrombosis in protein C-deficient families. Blood, 1994, *84,* 1031–1035. – 12. *Le, D. T., Griffin, J. H., Greengard, J. S. és mtsai:* Use of a generally applicable tissue factor–dependent factor V assay to detect activated protein C-resistant factor Va in patients receiving warfarin and in patients with a lupus anticoagulant. Blood, 1995, *85,* 1704–1711. – 13. *Országos Gyógyszerészeti Intézet Mellékhatásfigyelő Szolgálat:* Figyelmeztetés orális fogamzásgátlókkal kapcsolatban. Az Országos Gyógyszerészeti Intézet Hivatalos Közlése, Budapest, 1995. október 31. – 14. OSZNI Jelentés az 1995. évi szülészeti eseményekről. Magy. Nőorv. L., 1995, *59,* 267. – 15. *Póka R., Kovács T.:* Brit és magyar fogamzásgátlási gyakorlat. A Magyar Család és Nővédelmi Tudományos Társaság Kongresszusa, Debrecen, 1995. – 16. *Rákóczi, I., Gerő, Gy., Demeter, J. és mtsa:* Comparative metabolic effects of oral contraceptive preparations containing different progestogens. Effects of desogestrel+ethinylestradiol on the hemostatic balance. Arzneim Forsch. Drug. Res., 1985, *35,* 630. – 17. *Sun, X., Evatt, B., Griffin, J. H.:* Blood coagulation factor Va abnormality associated with resistance to activated protein C in venous thrombophilia. Blood, 1994, *83,* 3120–3125. – 18. *Vanderbroucke, J. P., Koster, T., Briet, E. és mtsai:* Increased risk of venous thrombosis in oral contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. Lancet, 1994, *344,* 1453–1457. – 19. *Zoller, B., Berntsdotter, A., Garcia de Frutos, P. és mtsa:* Resistance to activated protein C as an additional genetic risk factor in hereditary deficiency of protein. S. Blood, 1995, *85,* 3518–3523.

(Póka Róbert dr., *Debrecen,* Pf. 37. 4012)

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 hirdetmények ugyancsak térítésmentesek, 10 sor terjedelemig.

Furon®-nal

naponta közel

300 000 Ft (!!!)

megtakarítható*

* Magyarországon 1997-ben naponta átlagosan 110 597 tabletta és 7 612 ampulla furosemid tartalmú készítményt használtak fel.

Ha Ön a szükséges furosemid kezelést **Furon®**-nal végzi, fogyasztói áron számolva, tablettánként 2 Ft-ot, ampullánként pedig 9,90 Ft-ot takarít meg.

A **Furon®** 250 mg-os infúziós koncentrátummal azonos hatóanyagtartalomra (12,5 darab 20mg-os ampulla) számítva, kórházi áron 259 Ft-tal fizet kevesebbet.

90% KGY

Sok kicsi sokra megy !

Minőség reális áron

Ludwig Merckle GmbH

Magyarországi Információs Iroda
1145 Budapest, Uzsoki u. 36/a
Tel: 251-86-96. Fax: 251-48-79

Cytokinek rheumatoid arthritisben: új terápiás lehetőségek

Szekanecz Zoltán dr. és Szegedi Gyula dr.

Debreceni Orvostudományi Egyetem III. sz. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Szegedi Gyula dr.)

A leukocyták beáramlása a synoviumba alapvető a rheumatoid arthritis patogenezisében. Számos solubilis gyulladásos mediátor szabályozza az arthritisben működő gyulladásos, kemotaktikus, adhéziós, angiogén folyamatokat, illetve az arthritis talaján kialakuló osteoporosist. Ezen összefoglalóban a szerzők több gyulladásos mediátor, így cytokinek, chemokinek, növekedési faktorok patogenetikai jelentőségét tárgyalják. Az arthritis kimenetele nagyban függ a proinflammatoricus és antiinflammatoricus cytokinek egyensúlyának felborulásától. A cytokinek kutatásának közvetlen klinikai jelentősége is van. Számos mediátort fokozott mennyisében ki lehet mutatni a rheumatoid arthritises betegek szérumában, amely a gyulladásos aktivitás egyik hasznos laboratóriumi markere lehet. Emellett a ma használatos antireumatikus terápia hatásossága igen korlátozott rheumatoid arthritisben. Ezért olyan alternatív kezelési eljárások kifejlesztése a cél, mint amilyen a cytokinek és más mediátorok termelődésének és hatásának gátlása, amely révén késleltetni lehetne az ízületi destructiót. Bár a cytokinek hálózata és kaszkádja az arthrititises ízületben számos mediátor komplex kölcsönhatásából tevődik össze, ígéretes, egyetlen cytokin, mint pl. a tumor necrosis faktor-α gátlásán alapuló klinikai próbálkozásokról számolnak be. Remélhetőleg a cytokinek és kölcsönhatásaik kutatása a későbbiekben specifikus immunintervenció bevezetéséhez vezet majd, ami csökkentve az ízületi károsodást, a rheumatoid arthritises betegek hasznát szolgálja.

Kulcsszavak: rheumatoid arthritis, cytokinek, monoclonalis antitest, immunintervenció

Cytokines in rheumatoid arthritis: new therapeutic approaches. The ingress of inflammatory leukocytes into the synovium is important for the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Soluble inflammatory mediators regulate the inflammatory, chemotactic, adhesive, angiogenic events, as well as osteopenia associated with this disease. In this review authors discuss the role of a number of inflammatory mediators, such as cytokines, chemokines and growth factors in these processes. The outcome of arthritis is highly dependent on the imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory mediators. Cytokine-related research also has important clinical relevance. Many of these proteins are detectable in the serum of rheumatoid patients and may eventually serve as useful laboratory markers of disease activity. Antirheumatic therapy currently used for the treatment of rheumatoid arthritis is often limited. Therefore, we need to consider alternative therapeutic regimens, such as the inhibition of cytokines and other soluble mediators, in order to prevent severe joint destruction. While there are many complex interactions involving cytokine networks and cascades in the arthritic joint, there are promising attempts to eliminate a single cytokine in clinical trials, such as ablation of tumor necrosis factor-α. Hopefully, the study of cytokines and their networks will lead to specific immunomodulatory therapies that will benefit rheumatoid patients by preventing joint destruction.

Key words: rheumatoid arthritis, cytokines, monoclonal antibodies, immunointervention

Rheumatoid arthritisben (RA) a gyulladásos sejtek elárasztják a synoviumot. A sejtek adhéziós folyamatai és az angiogenesis (érújdonképződés) fokozzák a leukocyták synoviumba történő kijutását, ami végül az ízület pusztulásához vezet. A cytokinek olyan mediátorok, melyek részt vesznek ezen folyamatokban, és az osteoporosis kialakulásában is. A RA-es synovium sejtjei, így a macrophagok, lymphocyták, fibroblastok és vascularis endothelsejtek is cytokineket termelnek (3, 4, 6, 20, 29, 31, 38, 40, 41).

Összefoglalónkban röviden áttekintjük a RA patogenezisében szerepet játszó főbb cytokineket. Kiemeljük jelentőségüket olyan alapvető folyamatokban, mint a gyulladás, sejtadhézió, angiogenesis és osteoporosis *(1. táblázat)*. Végül áttekintjük ezen mediátorok fontos klinikai, elsősorban terápiás jelentőségét.

Cytokinek

Proinflammatoricus cytokinek

Az interleukin (IL)-1, IL-6, IL-11 és a tumor necrosis faktor (TNF)-α a legfontosabb „proinflammatoricus" cytokinek, melyek kiemelt szerepet játszanak a RA általános tüneteinek kialakulásában és a fent leírt mechanizmusokban (3, 4, 6, 20, 29, 31, 38).

Az *IL-1α-t és IL-1β-t* RA-ben főleg monocyta/macrophagok termelik (4, 20). Számos *általános* hatásuk van, mint a láz, fogyás és az akut fázis reakció (4, 18–21). Az IL-1 emellett serkenti az *angiogenesist* (6, 38, 40), stimulálja a *sejtadhéziót* és az adhéziós molekulák expresszióját (27, 41). Végül, az IL-1 az egyik legerősebb *csontresorpiót* serkentő anyag (14, 31).

A *TNF-α-t* is elsődlegesen monocyta/macrophagok termelik, és a legtöbb *gyulladással* összefüggő hatása hasonló

1. táblázat: Gyulladásos mediátorok hatásai rheumatoid arthritisben[1]

Mediátor	GYULL.[2]	ADH	ANG	OST
1. Cytokinek				
IL-1α, IL-1β	+	+	+	+
TNF-α	+	+	+	+
IL-6	+	?	+	+
IL-11	+	?	?	+
IL-4	–	+	–	–
IL-10	–	?	?	–
IL-13	–	?	?	?
IL-15	+	?	?	?
LIF	+	?	–	+
2. Colonia stimuláló faktorok				
GM-CSF, G-CSF	+	+	+	+
3. Növekedési faktorok				
PDGF	+	+	+	±
FGF	+	+	+	–
VEGF	+	?	+	?
TGF-β	±	–	±	–
HGF	+	?	+	?
4. Kemokinek				
IL-8	+	?	+	?
ENA-78	+	?	?	?
gro-α	+	?	?	?
MCP-1	+	?	?	?
MIP-1α	+	?	?	?
RANTES	+	?	?	?

[1] A táblázatban azt foglaltuk össze, hogy az egyes mediátorok inkább serkentik (+) vagy gátolják (–) a RA-szel összefüggő folyamatokat, úgymint a gyulladásos reakciót (GYULL), az adhéziót és az adhéziós molekulák expresszióját (ADH), az angiogenezist (ANG) és a lokális osteoporosist (OST). Néhány esetben mind serkentő, mind gátló hatást leírtak (±), illetve a hatás egyértelműen nem ismert (?). A további rövidítések magyarázatát lásd a szövegben

[2] A gyulladásos folyamatról általában beszélünk, ami magában foglalja az általános gyulladásos tünetekre, akut fázis reakcióra, leukocyták migrációjára és aktivációjára, porcanyagcserére stb. kifejtett hatásokat

az IL-1-éhez (20, 29). A TNF-α is serkenti egyes *sejtadhéziós* molekulák synovialis expresszióját (27, 41, 44). A TNF-α stimulálja a *neovascularisatiót* (6, 38) és szintén *osteoporosist* okoz (31). A serum és synovialis folyadék TNF-α tartalma korrelál az RA aktivitási markereivel (20).

A *IL-6-ot* RA-ben főleg synovialis monocyta/macrophagok, T-sejtek és fibroblastok termelik (4, 20, 49). *Gyulladás* során az IL-6 akut fázis reakciót indukál (20, 49). Ez a cytokin is stimulálja az *érújdonképződést* (38, 40) és *osteoporoticus* hatású is (14, 31). Az IL-6 kimutatható a RA-es betegek synovialis folyadékában, és mennyisége korrelál a RA aktivitási markereivel (20).

Az *IL-11* IL-6-szerű hatású cytokin. A RA-es synoviocyták expresszálják, és szintén serkenti az *osteoclastok* működését (42).

Antiinflammatoricus cytokinek

Az IL-4-et, IL-10-et és IL-13-at RA-ben is kimutatták, a fenti cytokinek hatásait antagonizálják (4, 20, 33, 37). Emiatt ezeket máris számos, terápiás jellegű vizsgálatba vetették be (20, 37).

Az *IL-4* a *cytokinek* hatásai mellett gátolja az *angiogenesist* (15) és kivédte a porcpusztulást (37), valamint a csontresorptiót is (31). Ezzel szemben az IL-4 stimulálja a leukocyták synoviocytákhoz való *adhézióját* és az adhéziós molekulák expresszióját is (41).

Az *IL-10* kimutatható a RA-es synoviumban (20, 37), ahol gátolja a cytokinek termelését és az *osteoporosist* is (20, 31, 37).

Az *IL-13* több cytokin és kemokin hatását gátolja (33, 50). Az IL-13 kimutatható a RA-es betegek serumában és synoviumában (50).

Egyéb cytokinek

Az *IL-15* IL-2-szerű hatású cytokin, melyet kimutattak a RA-es betegek synoviumában. Egerekben az IL-15 lokális injekciójával fokozni lehetett az arthritist (32).

A *leukaemia inhibitor faktor (LIF)* hatásait tekintve hasonló az IL-1-hez és IL-6-hoz. A LIF serkenti az *akut fázis reakciót*, az *osteoporosist*, viszont gátolja az *angiogenesist* (20, 31, 46). A RA-es synovialis folyadék magas koncentrációban tartalmaz LIF-t (46).

Colonia stimuláló faktorok

A granulocyta-monocyta (GM-CSF) és a granulocyta colonia stimuláló faktor (G-CSF) serkentik az *angiogenesist* (38, 40). A GM-CSF stimulálja az *adhéziós molekulák* synovialis expresszióját (27, 41) és a *csontresorptiót* is (31).

Növekedési faktorok

A *thrombocyta eredetű növekedési faktort (PDGF)* vérlemezkék, macrophagok és endothelsejtek termelik (20). A PDGF stimulálja az angiogenesist (6, 38, 40) és a *sejtadhéziót* (27, 41). A PDGF gátló és serkentő hatást is kifejt a *csontra* (31). A PDGF kimutatható a synoviocytákban, és serkenti azok proliferációját (4, 20).

A *bázikus és savas fibroblast növekedési fakorok (FGF) angiogen* hatásúak (6, 38, 40). A bázikus FGF fokozza az *adhéziós molekulák* synovialis expresszióját (27, 41). Mindkét FGF *antiresorptiv a csontban* (31). A FGF-ek kimutathatók a RA-es synoviumban (20).

A *vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF)* az endothelsejtek mitogénje és kemoattractansa (17, 20), így serkenti az *angiogenesist* (17, 40). A VEGF a *gyulladásos* érpermeabilitást is fokozza (6, 38). RA-ben a VEGF-t főleg a macrophagok termelik. Az ilyen betegek synovialis folyadékában sok VEGF mutatható ki (17).

A *transzformáló növekedési faktor (TGF)-β* a *gyulladás* bifázisos regulátora. Kis koncentrációkban serkenti, nagy dózisban gátolja az *angiogenesist* (6, 38, 40). Magunk és mások is kimutatták a TGF-β fokozott expresszióját a RA-es synoviumban (5, 39). Paradox módon a TGF-β állatokban fokozta a granulocyták ízületbe áramlását, de gátolta az arthritist (5, 20, 39). A TGF-β az *adhéziós molekulák* expresszióját csökkenti (41), a *csontképzést* serkenti (31).

A *hepatocyta növekedési faktor (HGF)* RA-ben is *angiogen*. A RA-es synoviumban nagy mennyiségű HGF mutatható ki (16).

Kemokinek

A kemokinek a szerkezetükben található cystein elhelyezkedése szerint két családot (C-X-C és C-C kemokinek) képeznek (21, 43, 45). A neutrophil kemoattractans *C-X-C kemokinek* közé tartozik többek között az IL-8,

növekedési géntermék (gro)-α és az epithelialis neutrophil aktiváló protein (ENA)-78 (45). A monocyta kemoattractans *C-C kemokin* családba soroljuk a monocyta kemoattractans protein (MCP)-1, macrophag inflammatoricus protein (MIP)-1α, RANTE és más proteineket (43). Számos kemokin fontos szerepet játszik a RA patogenezisében (21). Néhányan közülük TNF-α hatására fokozott mennyiségben termelődnek, így cytokin–kemokin együttműködés zajlik a RA-es synoviumban (21).

C-X-C kemokinek

Az *IL-8* és *ENA-78* nagy mennyiségben mutatható ki a RA-es synoviumban (18, 20, 21). Mindkét kemokin serkenti az *angiogenesist* is (22, 40).

A *gro-α* a fibroblastok növekedését is serkenti. A gro-α kimutatható a RA-es betegek serumában és synoviumában, ahol főleg a monocyta/macrophagok és fibroblastok termelik (20, 21).

C-C kemokinek

A RA-es betegek synovialis folyadéka sok *MCP-1-t* tartalmaz. Ezt a kemokint fibroblastok és macrophagok termelik (19–21).

A RA-es synovium jelentős mennyiségű, macrophagok és fibroblastok által is szintetizált *MIP-1α*-t tartalmaz (20, 21).

A RA-es synoviocyták cytokinek hatására RANTES-t termelnek. A RANTES-t a RA-es synovium T-sejtjeiben is kimutatták (20, 21).

A cytokinek által szabályozott főbb mechanizmusok áttekintése

A RA-ben zajló gyulladásos, adhéziós, angiogen folyamatok, illetve a csontanyagcsere kimenetele legalábbis részben az antagonista cytokinek által létrehozott egyensúlyon alapul (4, 20, 33) *(1. táblázat)*. A *gyulladásos* reakciót tekintve, a kemokinek kiemelt jelentőségűek a leukocyták synoviumba való kijutásában, míg a proinflammatoricus cytokinek egyéb lokális mechanizmusokban játszanak szerepet. A pro- és anti-inflammatoricus mediátorok szabályozó hálózatot hoznak létre a gyulladt synoviumban.

Számos cytokin fokozza az *adhéziós molekulák* expresszióját synovialis leukocytákon, fibroblastokon és endothelsejteken. Ezáltal a sejtek fokozott mértékben tapadnak egymáshoz és a matrix elemeihez, ami felgyorsítja a leukocyták kiáramlását a synoviumba.

Az *angiogenesis* szintén felfokozott RA-ben. Az új erek képződése révén ugyancsak több leukocyta juthat be a synoviumba. Az angiogén mediátorok közé elsősorban a növekedési faktorok, valamint egyes, a fentiekben említett cytokinek tartoznak.

A RA-t szekunder periarticularis és generalizált *osteoporosis* kíséri. A legtöbb, a RA-es ízületben is termelődő proinflammatoricus cytokin fokozza a lokális csontresorptiót. A RA-re is jellemző relatív ösztrogén- és androgénhiány tovább fokozza ezen cytokinek, különösen az IL-1 és IL-6 termelődését.

Az említett mechanizmusokban a cytokinek szintjén való beavatkozás hasznos lehet a RA jövőbeni terápiája szempontjából.

Cytokinek: az antireumatikus terápia lehetséges célpontjai

A RA terápiájának tervezésekor a cytokinek szintjén a következő stratégiákkal avatkozhatunk be (2, 3, 10, 20, 29, 33, 50): 1. Ma is használatos antireumatikumok; 2. Anticytokin antitestek; 3. Antiinflammatoricus cytokinek; 4. Solubilis cytokin receptorok; 5. Cytokin receptor antagonisták; 6. Génterápia.

Antireumatikumok

Számos, a RA kezelésében ma is használt szer cytokinekre gyakorolt gátló hatásai is ismertek (1, 3). A *nem szteroid gyulladáscsökkentők* (NSAID) maguk is számos cytokin temelését gátolják (3, 12, 42). A *corticosteroidok* lényegében valamennyi cytokinekkel összefüggő mechanizmusra hatnak. Gátolják a legtöbb cytokin és az MCP-1 termelését (3, 42). Szintén csökkentik a synoviocyták adhéziós molekula expresszióját (44). RA-ben a szteroidok csökkentik a keringő IL-6, IL-8 és TNF-α mennyiségét (3).

A bázisterápiás készítmények közül a *methotrexat* gátolja az IL-1, IL-6 és IL-8 szintézisét és működését (3). Ez a szer RA-ben csökkentette a synovialis folyadék IL-1β szintjét, és stimulálta az IL-4 és IL-10 szintézisét (3). Az *aranykezelés* a RA-es betegekben csökkentette a plazma IL-6 szintet (28). Az aranysók szintén csökkentették a RA-es monocyták IL-1, TNF-α és IL-6, valamint a synoviocyták IL-8 és MCP-1 termelését (3). Hat hónapos *sulfasalazin* kezelés során csökkent a betegek IL-1 és TNF-α serumszintje (3, 7). A *chloroquin* gátolja a monocyták IL-1 és IL-6 szintézisét, valamint a cytokinmediált porcpusztulást (3). A *d-penicillamin* és származékai arthritisben gátolják az IL-1 aktivitását és az IL-8 szintézisét (3). Az *azathioprin* az IL-6 bioaktivitását gátolja (3).

A *cyclosporin A*, melyet néhány éve vezettek be a RA bázisterápiájába (1), számos cytokin, így az IL-2, IL-8, TNF-α, GM-CSF és mások transzkripcióját gátolja (3, 11). Rokonai, a kipróbálás alatt álló *FK506 (tacrolimus)* és *rapamycin* szintén számos cytokin termelődését gátolják (3, 11).

Az *antiosteoporoticus gyógyszerek* közül az *ösztrogén*pótlás hatására csökkent a csontvesztést okozó cytokinek termelődése és az osteopenia (2, 13, 14). Az *aktív D-vitamin metabolitok* maguk is immunszuppresszív hatásúak, ami hasznos lehet RA-ben is (26). Emellett ezen metabolitok fokozzák a csontvédő hatású IL-4 effektivitását (24). A *biszfoszfonátok* szintén gátolják a resorptiv hatású proinflammatoricus cytokinek szekrécióját (35).

Anticytokin antitestek

A TNF-α központi jelentőségű RA-ben, ezért ezt a cytokint megcélozva komoly „csapást" mérhetünk a cytokinhálózatra. Egér arthritis modellben az *ani-TNF-α* meggátolja az ízületi gyulladás kialakulását (48). A kezdeti, egér monoclonalis antitestet használó humán vizsgálatokkal kapcsolatban a fő problémát az idegen fehérje intravénás bevitelét követő súlyos mellékhatások jelentették. Emiatt újabban humán-egér anti-TNF-α antitest chimerákat (pl. cA2 antitest) és géntechnológiával előállított „humanizált" antitesteket (pl. CDP571 antitest) próbáltak ki RA-ben (3, 9, 20, 29). A *Maini* és *Feldmann* csoportja által használt *cA2 antitestet* egyetlen injekció alkalmazásával olyan RA-es betegeken próbálták ki, akik korábban legalább két bázisterápiás szerre nem reagáltak. A kezelést a legtöbb beteg

jól tolerálta. Nyolchetes kezelés után már szignifikáns javulást észleltek a legtöbb aktivitási indexben. A hatásmechanizmust tekintve az antitest csökkentette az IL-1 temelést, a synovialis sejttömeget, számos adhéziós molekula expresszióját, illetve solubilis adhéziós fehérje termelődését (2, 3, 9, 29). A *Panayi* munkacsoportja által kifejlesztett *CDP571 antitestet* is jól tolerálták a RA-es betegek, és a kezelés hatására az aktivitási markerekben szignifikáns javulás következett be (3, 36).

Egy másik nyílt vizsgálatban *anti-IL-6 antitesttel* kezeltek öt beteget tíz napon át. A kezelési időszak alatt klinikai és laboratóriumi javulás észleltek (3, 47). Sajnos ezen hatások átmenetinek bizonyultak, mindösse két hónapig tartottak, ezért az anti-IL-6 kezelés megítélése további vizsgálatokat igényel.

Anti-IL-2 és anti-IL-2 receptor antitestekkel is mérsékelt, átmeneti sikert értek el RA-ben (3, 23).

Az *anti-kemokin antitestek* közül egérmodellben anti-MIP-1α-val történt passzív immunizáció hatására sikerült kivédeni az arthritis kifejlődését (20, 21).

Antagonista hatású cytokinek

Az antiinflammatoricus cytokinek több esetben kivédik a gyulladásos mediátorok hatásait (33). Például az *IL-4* és *IL-10* szupprimálják az IL-1, IL-6, IL-8, TNF-α szintézist, míg a TGF-β az IL-1 hatásait antagonizálja (2, 20). Az IL-4 fokozza az IL-1 receptor antagonista (IL-1ra, lásd később) termelődését is (2). Az IL-4, IL-10 és *IL-13* arthritisre gyakorolt hatásainak vizsgálata jelenleg is folyik (2, 20).

Solubilis cytokin receptorok

Ezen receptorok, különösen a *solubilis TNF-α, IL-1 és IL-6 receptor* használata logikus lenne, de hatásuk ellentmondásos. Ezen molekulák megkötik a specifikus cytokint, melynek révén annak hatását csökkentik. Ezzel együtt azonban a cytokinek élettartamát növelik a keringésben (2). Az IgG-Fc-hez kapcsolt solubilis TNF-α receptort I. fázisú vizsgálatban kipróbálták a RA egyéb kezelési módokra nem reagáló eseteiben. A kezelés mindössze mérsékelt, nem szignifikáns javulást eredményezett a duzzadt, illetve érzékeny ízületek számában (34). A solubilis IL-1 receptor kezelés is enyhe, nem szignifikáns javulással járt (3, 8).

Cytokin receptor antagonisták

Az IL-1-gyel szemben természetes, a szérumban is kimutatható receptor antagonista *(IL-1ra vagy IRAP)* termelődik. RA-ben a főleg neutrophilek által termelt IL-1ra nagy mennyiségben mutatható ki a betegek synovialis folyadékában. Az antagonistát *in vitro* synovialis fibroblastok is termelik (20, 30). Az IL-1ra kiváló jelöltnek tűnt a RA terápiáját tekintve. Sajnos azonban az IL-1-hez képest 10–100-szoros mennyiségű IL-1ra szükséges a cytokin neutralizálásához (2, 25). Egy I. fázisú vizsgálatban nagy dózisú IL-1ra hatására szignifikáns javulást észleltek az érzékeny ízületek számában. Ezzel együtt azonban több mellékhatást, bőrreakciót észleltek (3, 25).

Génterápia

A cytokineket célzó terápiás próbálkozások egyik legújabb eleme a géntranszfer. Az antiinflammatoricus cytokinek vagy cytokin receptor antagonisták cirkuláris DNS-ét tartalmazó vektorokat *ex vivo* (izolált sejtbe ültetve, majd a sejteket visszaadva) vagy *in vivo* (közvetlenül injektálva) viszik át (10). A synoviumba való génátvitel feltételeit kidolgozták, az ehhez szükséges vektorokat előállították. Humán IL-1ra gént tartalmazó vektor hatására nyúl arthritismodellben csökkent a porckárosodás, míg patkány arthritisben csökkent a végtagduzzanat és az erosiók száma is (10). A humán IL-1ra génterápia megkezdését is engedélyezték (10).

Bár a cytokinterápiára vonatkozó vizsgálatok kapcsán számos kérdés, megoldandó probléma merült fel, reménykedhetünk, hogy legalább néhány módszer a közeljövőben a gyakorlatba is bevezetésre kerül. Hiszen a cytokin kutatások egyik legfőbb célja a RA terápiás arzenáljának mielőbbi szélesítése.

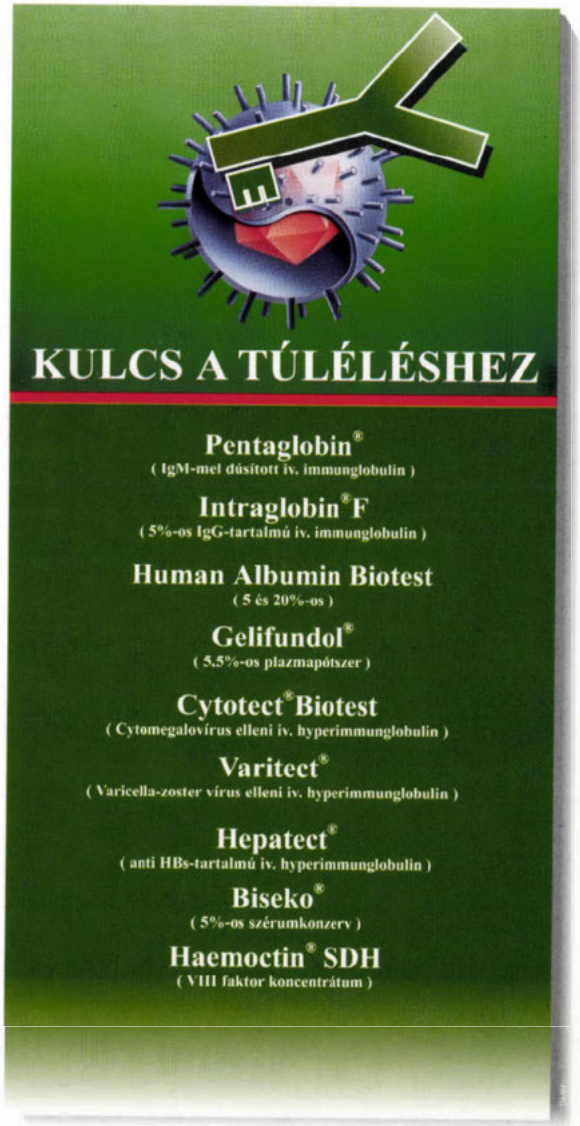
IRODALOM: 1. *ACR ad hoc Committee on Clinical Guidelines:* Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. Arthitis Rheum., 1996, *39*, 713–722. – 2. *Arend, W. T.:* Cytokine inhibitors and receptor antagonists. In Clinical immunology, principles and practice. Szerk.: Rich, R. R., Fleisher, T. A., Schwartz, B. D. és mtsai: Mosby, St. Louis, 1996, 2046–2055. old. – 3. *Barrera, P., Boerbooms, A. M. T., van de Putte, L. B. A. és mtsai:* Effects of antirheumatic agents on cytokines. Semin. Arthritis Rheum., 1996, *25*, 234–253. – 4. *Brennan, F. M., Field, M., Chu, C. Q. és mtsai:* Cytokine expression in rheumatoid arthritis. Br. J. Rheumatol., 1991, *30*, 76–80. – 5. *Chu, C. Q., Field, M., Abney, E. és mtsai:* Transforming growth factor-β1 in rheumatoid synovial membrane and cartilage/pannus junction. Clin. Exp. Immunol., 1991, *86*, 380–386. – 6. *Colville-Nash, P. R., Scott, D. L.:* Angiogenesis in rheumatoid arthritis: pathogenic and therapeutic implications. Ann. Rheum. Dis., 1992, *51*, 919–925. – 7. *Danis, V. A., Franic, G. M., Rathjen, D. A. és mtsai:* Circulating cytokine levels in patients with rheumatoid arthritis: results of a double blind trial with sulphasalazine. Ann. Rheum. Dis., 1992, *51*, 946–950. – 8. *Drevlow, B. E., Lovis, R., Hang, R. és mtsai:* Recombinant human interleukin-1 receptor typ I in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum., 1996, *39*, 257–265. – 9. *Elliott, M. J., Maini, R. N., Feldmann, M. és mtsai:* Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor α. Arthritis Rheum., 1993, *36*, 1681–1690. – 10. *Evans, C. H., Robbins, P. D.:* Pathways to gene therapy in rheumatoid arthritis. Curr. Opin. Rheumatol., 1996, *8*, 230–234. – 11. *Fauci, A. S., Young, K. R. Jr.:* Immunomodulatory agents. In Textbook of rheumatology. Szerk.: Kelley, W. N., Harris, E. D. Jr., Russy, S. és mtsai: W. B. Saunders, Philadelphia, 1996, 345–350. old. – 12. *Goodwin, J. S.:* Nonsteroidal antiinflammatory drugs. In Clinical immunology, principles and practice. Szerk.: Rich, R. R., Fleisher, T. A., Schwartz, B. D. és mtsai: Mosby, St. Louis, 1996, 1959–1967. old. – 13. *Hall, G. M., Daniels, M., Doyle, D. V. és mtsai:* Effect of hormone replacement therapy on bone mass in rheumatoid arthritis patients treated with and without steroids. Arthritis Rheum., 1994, *37*, 1499–1505. – 14. *Horowitz, M. C.:* Cytokines and estrogen in bone. Science, 1993, *260*, 626–628. – 15. *Koch, A. E., Fong, T. W., Volpert, O. V. és mtsai:* Interleukin-4 is an inhibitor of angiogenesis. Arthritis Rheum., 1996, *39*, S304. – 16. *Koch, A. E., Halloran, M. M., Hosaka, S. és mtsai:* Hepatocyte growth factor. A cytokine mediating endothelial migration in inflammatory arthritis. Arthritis Rheum., 1996, *39*, 1566–1575. – 17. *Koch, A. E., Harlow, L. A., Haines, G. K. és mtsai:* Vascular endothelial growth factor. A cytokine modulating endothelial function in rheumatoid arthritis. J. Immunol., 1994, *152*, 4149–4156. – 18. *Koch, A. E., Kunkel, S. L., Burrows, J. C. és mtsai:* Synovial tissue macrophage as a source of the chemotactic cytokine IL-8. J. Immunol., 1991, *147*, 2187–2195. – 19. *Koch, A. E., Kunkel, S. L., Harlow, L. A. és mtsai:* Enhanced production of monocyte chemoattractant protein-1 in rheumatoid arthritis. J. Clin. Invest., 1992, *90*, 772–779. – 20. *Koch, A. E., Kunkel, S. L., Strieter, R. M.:* Cytokines in rheumatoid arthritis. J. Investig. Med., 1995, *43*, 28–38. – 21. *Koch, A. E., Kunkel, S. L., Strieter, R. M.:* Chemokines in arthritis. In Chemokines in disease. Szerk.: Koch, A. E., Strieter, R. M. RG Landes Company, Austin, 1996, 103–116. old. – 22. *Koch, A. E., Polverini, P. J., Kunkel, S. L. és mtsai:* Interleukin-8 as a macrophage-derived mediator of angiogenesis. Science, 1992, *258*, 1798–1801. – 23. *Kyle, V., Coughlan, R. J., Tighe, H.:* Beneficial effect of monoclonal antibody to interleukin-2 receptor on acivated T cells in rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis., 1989, *48*, 428–429. – 24. *Lacey, D. L., Erdmann, J. M., Tan, H. L. és mtsai:* Murine osteoblast interleukin 4 receptor expression: upregulation by 1,25 dihydroxyvitamin D3. J. Cell Biochem., 1993, *53*, 122–134. – 25. *Lebsack, M. E., Paul, C. C., Bloedow, D. C.:* Subcutaneous IL-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum., 1991, *34*, S45. – 26. *Lemire, J. M., Archer, D. C., Beck, L. és mtsa:* Immunosuppressive actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3: preferential

inhibition of Th1 functions. J. Nutr., 1995, *125 (Suppl)*, 1704S–1708S. – 27. *Lindsley, H. B., Smith, D. D., Davis, L. S. és mtsai:* Regulation of the expression of adhesion molecules by human synoviocytes. Semin. Arthritis Rheum., 1992, *21*, 330–334. – 28. *Madhok, R., Crilly, A., Murphy, E. és mtsai:* Gold therapy lowers serum interleukin 6 levels in rheumatoid arthritis. J. Rheumatol., 1993, *20*, 630–633. – 29. *Maini, R. N., Elliott, M. J., Brennan, F. M. és mtsai:* Monoclonal anti-TNF-α antibody as a probe of pathogenesis and therapy of rheumatoid disease. Immunol. Rev., 1995, *144*, 195–221. – 30. *Malyak, M., Swaney, R. E., Arend, W. P.:* Levels of synovial fluid interleukin-1 receptor antagonist in rheumatoid arthritis and other arthropathies. Arthritis Rheum., 1993, *36*, 781–789. – 31. *Manolagas, S. C., Jilka, R. L.:* Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. N. Engl. J. Med., 1995, *332*, 305–311. – 32. *McInnes, I. B., Al-Mughales, J., Fild, M. és mtsai:* The role of interleukin-15 in T cell migration and activation in reheumatoid arthritis. Nature Med., 1996, *2*, 175–182. – 33. *Miossec, P.:* Pro- and antiinflammatory cytokine balance in rheumatoid arthritis. Clin. Exp. Rheumatol., 1995, *13, (Suppl 12P)*, S13–S16. – 34. *Moreland, L. W., Margolies, G. R., Heck, L. W. és mtsai:* Soluble tumor necrosis factor receptor (sTNFR) results of a phase I dose escalation study in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum., 1994, *32*, S295. – 35. *Pennanen, N., Lapinjoki, S., Urtti, A. és mtsa:* Effect of liposomal and free bisphosphonates on the IL-1 beta, IL-6 and TNF alpha secretion from RAW 264 cells in vitro. Pharm. Res., 1995, *12*, 916–922. – 36. *Rankin, E. C. C., Choy, E. H. S., Kassimos, D. és mtsai:* The therapeutic effects of an engineered human anti-tumour necrosis factor alpha antibody (CDP571) in rheumatoid arthritis. Br. J. Rheumatol., 1995, *34*, 334–342. – 37. *van Roon, J. A., van Roy, J. L., Gmelig-Meyling, F. H. és mtsai:* Prevention and reversal of cartilage degradation in rheumatoid arthitis by interleukin-10 and interleukin-4. Arthritis Rheum., 1996, *39*, 829–835. – 38. *Sunderkötter, C., Steinbrink, K., Goebeler, M. és mtsai:* Macrophages and angiogenesis. J. Leukoc. Biol., 1994, *55*, 410–422. – 39. *Szekanecz, Z., Haines, G. K., Harlow, L. A. és mtsai:* Increased synovial expression of tansforming growth factor (TGF)-β receptor endoglin and TGF-β1 in rheumatoid arthritis: possible interactions in the pathogenesis of the disease. Clin. Immunol. Immunopathol., 1995, *76*, 187–194. – 40. *Szekanecz, Z., Halloran, M. M., Haskell, C. J. és mtsai:* Mediators of angiogenesis: the role of cellular adhesion molecules. Trends Glycosci. Glycotechnol., in press. – 41. *Szekanecz, Z., Szegedi, G., Koch, A. E.:* Cellular adhesion molecules in rheumatoid arthritis. Regulation by cytokines and possible clinical importance. J. Investig. Med., 1996, *44*, 124–135. – 42. *Taki, H., Sugiyama, E., Mino, T. és mtsai:* Spontaneous production of interleukin-11 and its inhibition by indomethacin and dexamethasone in freshly isolated rheumatoid synoviocytes. Arthritis Rheum., 1996, *39*, S129. – 43. *Taub, D. D.:* C-C chemokines – an overview. In Chemokines in disease. Szerk.: Koch, A. E., Strieter, R. M. RG Landes Company, Austin, 1996, 27–54. old. – 44. *Tessier, P., Audette, M., Cattaruzzi, P. és mtsa:* Up-regulation by tumour necrosis factor-α of intercellular adhesion molecule 1 expression and function in synovial fibroblasts and its inhibition by glucocorticoids. Arthritis Rheum., 1993, *36*, 1528–1539. – 45. *Walz, A., Kunkel, S. L., Strieter, R. M.:* C-X-C chemokines – an overview. In Chemokines in disease. Szerk.: Koch, A. E., Strieter, R. M. RG Landes Company, Austin, 1996, 1–25. old. – 46. *Waring, P. M., Carroll, G. J., Kandiah, D. A. és mtsai:* Increased levels of leukemia inhibitory factor in synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and other inflammatory arthritides. Arthritis Rheum., 1993, *36*, 911–915. – 47. *Wendling, D., Racadot, E., Wijdenes, J.:* Treatment of severe rheumatoid arthritis by antiinterleukin 6 monoclonal antibody. J. Rheumatol., 1993, *20*, 259–262. – 48. *Williams, R. O., Feldmann, M., Maini, R. N.:* Anti-tumour necrosis factor ameliorates joint disease in murine collagen-induced arthritis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1992, *89*, 9784–9788. – 49. *Wong, G. G., Clark, S. C.:* Multiple actions of interleukin 6 within a cytokine network. Immunol. Today, 1988, *9*, 137–139. – 50. *Woods, J. M., Haines, G. K., Shah, M. R. és mtsa:* Interleukin-13 in synovial fluid and tissue of patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum., 1996, *39*, S129.

(Szekanecz Zoltán dr., *Debrecen*, Móricz Zs. krt. 22. 4004)

Biotest

készítmények



Biotest 10 éve Magyarországon

További információk:
Biotest Hungaria Kft. 1118 Budapest, Beregszász út 55/B.
Tel.: 246-2002 Fax: 246-2003

Betaloc®

metoprolol

A hirtelen halál prevenciójában

A BETALOC® kedvező hatásának oka:

- ***A béta-1 szelektivitás***
- ***A lipophylitás***
- ***A membrán stabilizáló hatás hiánya***
- ***A parcialis agonista aktivitás (PAA=ISA) hiánya***

DIAGNOSZTIKUS KÉRDÉSEK

Vulvaris melanosis és vitiligo

Haraszti Gábor dr.[1], Kemény Lajos dr.[2], Bónis Béla dr.[2] és Dobozi Attila dr.[2]

Békés Megyei Képviselőtestület Pándy Kálmán Kórháza Gyula, Bőrgyógyászati Osztály, (osztályvezető főorvos: Haraszti Gábor dr.)[1]
Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem Szeged, Bőrgyógyászati Klinika, (igazgató: Dobozy Attila dr.)[2]

A vulvaris melanosis, a vulva ártalmatlan, ismeretlen etiológiájú, barna, foltos színbeli eltérése. A melanomától, a talán legkockázatosabb bőrtumortól klinikailag biztosan nem különíthető el. Esetükben a dermatoszkópia sem tette lehetővé a melanoma biztos kizárását. A diagnózist egy kisméretű, reprezentatív biopsia biztosította, így elkerülhető volt az indokolatlan, csonkoló műtét. A vulvaris melanosis mellett kis kiterjedésű, disszeminált vitiligós foltokat is észleltek. Az elektronmikroszkópos vizsgálat szerint a hyperpigmentált foltok melanocytái melanosomákat, keratinocytái nagy melanosoma-komplexeket tartalmaztak nagy mennyiségben, de csak a hám basalis rétegeiben. A hypopigmentált foltokban melanocyta nem volt kimutatható.

Kulcsszavak: vulvaris melanosis, melanoma malignum, vitiligo, dermatoszkópia, elektronmikroszkópia

Vulvar melanosis with vitiligo. Clinically it is impossible to make difference between the vulvar melanosis the harmless brown spotty change of the vulva and melanoma malignum, that is one of the most dangerous malignancies. Even the dermatoscopical examination was nos efficient to exclude the melanoma surely. A small, representative biopsy was enough for the diagnosis, which has exempted the patient from the unjustified mutilating resections. On the patient's skin they detected also a few relatively small disseminated hypopigmented spots. Electronmicroscopically they could observe plenty of melanosomes and big melanosoma-complexes in the lower keratinocyte layers of the vulvar melanotic macules. Melanocytes could not be recognised in the hypopigmented spots.

Key words: vulvar melanosis, melanoma malignum, vitiligo, dermatoscopy, electronmicroscopy, melanosomes

A vulvaris melanosis a vulva bőrén előforduló körülírt, szabálytalan eloszlású és tónusú, többnyire összefüggő, barna, foltos, színbeli eltérés, melyet a fiziológiás helyzetű (basalis), kissé nagyobb számban jelen levő melanocyták melanin túlprodukciója eredményez. Oka ismeretlen. A foltok a perineum hámján és a vagina nyálkahártyáján is megjelenhetnek.

Esetismertetés

Az 54 éves nőbeteg a külső nemi szervén 1 évvel korábban megjelenő barna folt miatt kereste fel klinikánkat. Emellett bőrén 6 éve tudott „fehér foltok" meglétéről.

Anamnézis: Menstruációs ciklusaival kapcsolatos panaszai nem voltak. Két kihordott terhességéből származó 2 gyermeke egészséges. 52 évesen hysterectomián esett át. Gyógyszert nem szedett, a régióra kezelést nem kapott. A közelmúltra vonatkozóan hajhullásról és 5 kg fogyásról számolt be.

Tudomása szerint anyjának hypertoniája mellett vitiligója volt.

Status: Az európai, fehér bőrű beteg vulváján, a kisajkakon, kissé hypopigmentált környezetben barna-sötétbarna, nem éles szélű, aszimmetrikus folt látszott, aminek megfelelően a vulva bőre kissé durvább rajzolatú volt. A folt a bal oldalon 28 × 62, jobb oldalon 15 × 30 mm-es *(1. ábra)*. A vagina nyálkahártyáján hyperpigmentáció nem volt látható.

A tarkón, a csuklókon, a combokon, vállakon, perinealisan és sacralisan 2–4 cm-es hypopigmentált, fehér foltokat észleltünk. A góckutatás keretében elvégzett gégészeti, fogászati és nőgyógyászati vizsgálatok negatívak voltak, éppúgy, mint a has ultrahanglelete is.

Laboratóriumi eltérések: se Fe 8,1 μmol/l, TVK 30,3 μmol/1, összbilirubin 36,6 μmol/l, vizelet UBG emelkedett.

A diagnózis tisztázására dermatoszkópos értékelést, excisiós biopsiát és szövettani vizsgálatot végeztünk.

Dermatoszkópia: Pigmentháló nem volt felismerhető, a foltok nem éles szélűek. Túlnyomórészt két színárnyalat (világos és sötétbarna) volt jelen. Számos follicularis infundibulum világosabb pontként tűnik ki.

Az értékeléshez a *Nachbar és mtsai* által javasolt sémát alkalmaztuk (7). Az általunk számított dermatoszkópos score 4,9 volt, korai melanoma biztonsággal nem volt kizárható.

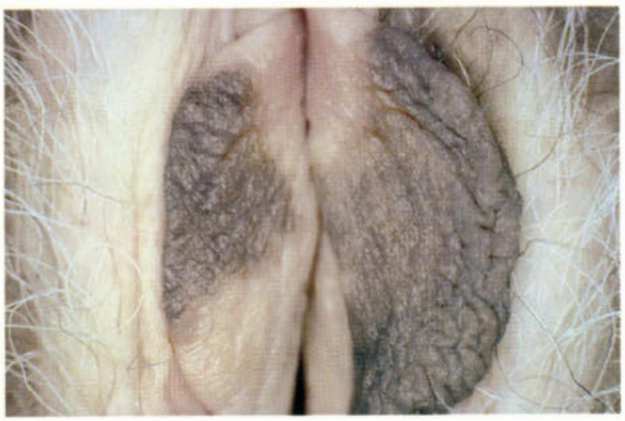
Szövettan: A vizsgálatot a bal kisajak és a bal váll bőréből kimetszett 2–6 mm-es szövetmintából végeztük.

Vulva: A hematoxilin-eozinnal festett metszetek az epidermis mérsékelten kiszélesedett, a hámcsapok enyhén megnyúltak, a stratum granulosum szintén kissé szélesebb. Ezek mellett a szabályos elhelyezkedésű és megjelenésű melanocyták száma kissé emelkedett. A melanocyták részéről magatypiát, fészekképződést, magoszlást, feltűnően hosszú dendriteket vagy a melanocytáknak az epidermis sejtjei közé emelkedését nem észleltük sorozatmetszeteken sem *(2. ábra)*.

A basalis keratinocytaréteg nagy mennyiségű melanint tartalmazott, ellentétben a follicularis és adnexális hámmal. A jelenség a follicularis infundibulumokra vonatkozóan a dermatoszkópos képen is jól látszott.

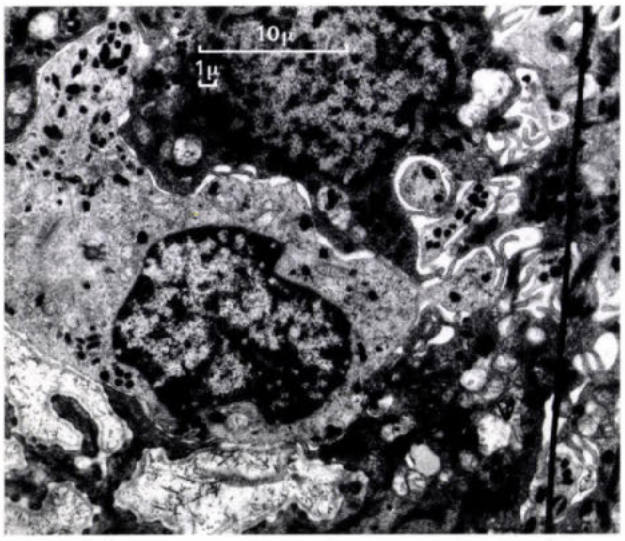
Váll: Az elektronmikroszkópos szerkezet tanúsága szerint, a hypopigmentált foltból származó biopsiás anyagban a világos citoplazmájú, S-100 reakcióval pozitivitást adó kb. minden 15–20. sejt feltevésünk ellenére nem melanocytának, hanem Langerhans-sejtnek bizonyult. Az epidermis némi atrophiát, a dermalis kötőszövet mérsékelt rostszaporulatot mutatott.

Elektronmikroszkópia: A fénymikroszkóppal észlelt basalis hyperpigmentatióval egybeesően a vulvaris folt ultrastrukturális vizsgálata során melanosomákat az epidermisben csak a basalis rétegekben találtunk. A melanocyták sejttestében és dendritjeiben nagyszámú, I–IV. stádiumú melanosoma helyez-

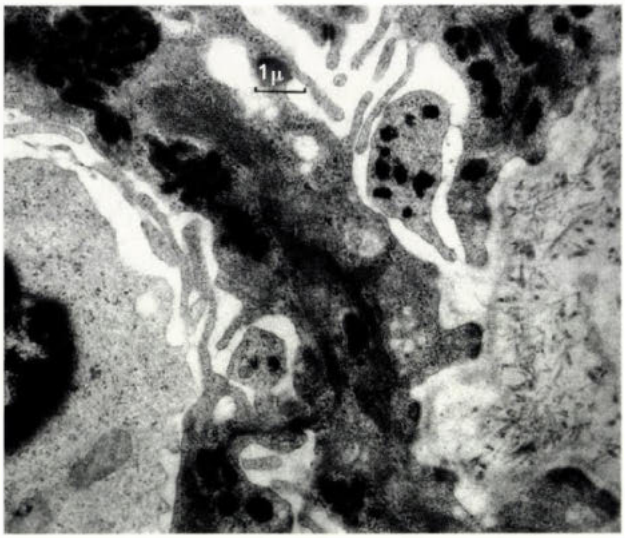


1. ábra: A kisajkakon barna-sötétbarna, nem éles szélű foltozottság. Bal oldalon 28 × 62, jobb oldalon 15 × 30 mm-es. A foltok szélei nem élesek, a környék bőre kissé hypopigmentált

2. ábra: Fénymikroszkópos kép (vulvaris hyperpigmentál folt). A mérsékelten acanthoticus hámban a basalis keratinocytaréteg hyperpigmentált, a melanocyták száma kissé emelkedett, eloszlásuk egyenletes. Fészekképződés nincs (H. E., 200×-os nagyítás)



3. ábra: Elektronmikroszkópos felvétel (vulvaris hyperpigmentált folt). Nagyszámú melanosoma a basalis helyzetű melanocyta cytoplasmájában és dendritjeiben. A melanosomák I–IV. stádiumúak (4500×-os nagyítás)



4. ábra: Elektronmikroszkópos felvétel (vulvaris hyperpigmentált folt). A basalis hámsejt cytoplasmájában kb. 18 melanosomából álló melanosoma-komplex ismerhető fel (11 000×-es nagyítás)

5. ábra: Elektronmikroszkópos felvétel (vitiligós folt a vállon). A basalis helyzetű, kevéssé elektrondenz sejt a cytoplasmaris melanosomák ellenére nem melanocyta, hanem Langerhans-sejt, melyet nehezen felismerhető Birbeck-granulumai azonosítanak (2700×-os nagyítás)

kedik el, melyek típusos méretűek (0,4–1 μm) voltak *(3. ábra)*. A basalis keratinocyták citoplazmájában számos melanosoma, melanosoma-komplex látszik. Az utóbbiak gyakran 15–17 melanosomából is állnak, átmérőjük a 2–4 μm-t elérte *(4. ábra)*. Érdekes, hogy a 2–3. sejtréteg felett a keratinocyták melanosomákat, melanosoma-komplexeket már csak kis mennyiségben és főként töredezetten tartalmaztak.

Betegünk vitiligós foltjában melanocytát nem találtunk. A basalis, kevéssé elektrondenz citoplazmájú sejtek Langerhans-sejtek, Birbeck-granulumaik felismerhetőek. Bennük egy-egy I-es és II-es stádiumú melanosoma előfordul *(5. ábra)*.

Megbeszélés

A vulvaris melanosist elsőként *Tsukada* írta le 1976-ban (13). A reproduktív korban levő nőkön a leggyakoribb, a melanoma malignumtól nehezen elkülöníthető kórképek közé tartozik, gyakran ijeszti meg a beteget és okoz fejtörést kezelőorvosának. A két entitás klinikailag biztosan nem különíthető el (1). *Friedrich* esetei között beszámol vulvaris pigmentált foltként jelentkező basaliomáról, illetve carcinoma epidermoides in situról is (3). A külső női nemi szervek pigmentált elváltozásai nem ritkák, Friedrich anyagában (1043 beteg) ezek – „dark lesions" – 10,5%-ot tettek ki, amelyek közül egyötöd (2,1%) melanocytás naevus volt (3). Érdekes, hogy az 1043 esetnél vulvaris melanosist nem diagnosztizáltak, 36 esetnél „lentigo" volt a kórisme (3,5%). Még fontosabb, hogy a nőbetegek melanomája 2–5%-ban a vulván lép fel; a vulva malignus betegségeinek 8–11%-át a melanoma malignum teszi ki. *Oláh és munkatársai* 30 év melanomás beteganyagában 1379 eset között a tumor közel 0,5%-ban anogenitális kiindulású volt, rossz prognózissal (8).

A vulvaris melanosis a külső női genitáliákon változatos megjelenésű. Leggyakrabban a kisajkak érintettek, de a nagyajkakon, az introitusban, a vagina belfelszínén és a perineumon is előfordulhat. Állhat egy vagy több, független foltból. Oka ismeretlen, betegünknél is kizárható volt a toxikus, kalorikus, postinflammatoricus és kémiai eredet.

A mechanikus irritáció az anamnézis negativitása ellenére lehetséges, a szövettanilag leírt acanthosis és hypergranulosis mellette szól. Az elkülönítendő kórképeket az *1. táblázat* foglalja össze.

1. táblázat: A vulvaris melanosis differenciáldiagnosztikája

Melanoma malignum	Morbus Dowling–Degos
Carcinoma epidermoides, pigmentált	Seborrhoeas keratosis
Carcinoma basocellulare, pigmentált	Fix gyógyszerexanthaema
Morbus Bowen, pigmentált	Postinflammatorikus
Bowenoid papulosis, pigmentált	hyperpigmentáció
Szerzett melanocytás naevusok	Riehl-melanosis
Acanthosis nigricans	

A vulvaris melanosis gyakoriságára megközelítő irodalmi adat sem áll rendelkezésre (3). *Jones* szerint a klinikailag normál pigmentációjú vulva mikroszkóposan „foltos" melanocyatartalmú (5).

A vulvaris regio vizsgálata a nőgyógyász és bőrgyógyász számára a rutinvizsgálat részét jelenti. Ha a bőr önvizsgálatát tanítjuk, a vulva vizsgálatára is fel kell hívnunk a figyelmet.

A vulva melanomája a melanomák között a rossz prognózisúak közé tartozik. Ennek oka feltehetően egyrészt az intim lokalizáció, mely miatt későn kerül felfedezésre, másrészt a nyálkahártya közelsége, mely lazább szerkezete miatt a tumorsejtek számára talán könnyebben átjárható (2, 10). A vulvaris pigmentált elváltozásokból ezért mindig biopsiát kell végezni (4). A kényes lokalizáció és a terület fokozott érzékenysége miatt sokan narcosisban végzik a vulvaris biopsiát. *Rock és munkatársai* (10), valamint saját tapasztalataink szerint a beavatkozás helyi érzéstelenítésben is jól tolerálható.

A szövettani lelet nélkül végzett csonkoló műtétek a benignus elváltozások, így a vulvaris melanosis esetén is feleslegesek, emellett nem elhanyagolható műtéti kockázatot is jelentenek.

Szövettani mintavétel a vulva bőréből: 3–8 mm hoszú „keskeny orsó" elegendő, az excisio helyét lehetőleg bőrgyógyász válassza ki. Az anyag mélysége érje el a 3–4 mm-t. A kimetszés helyi érzéstelenítésben (0,5–1%-os Lidocain) végezhető. A lemosáshoz alkoholtartalmú vagy irritáló szert ne használjunk a regio fokozott érzékenysége miatt. Az excisio során ügyeljünk arra, hogy a feldolgozandó anyag hámját eszközzel ne érintsük. A dermalis kötőszövet az eszközös manipulációkra sokkal kevésbé érzékeny, ezért ennél fogva emeljük ki a finomszerkezet megőrzése érdekében. Az anyag 3–4 mm-es mélysége garantálja a kellő mennyiségű dermalis kötőszövet jelenlétét. További előny, ha a kimetszett szövetdarab a subcutis kis részletét is tartalmazza. Az anyagot 10%-os neutralis, pufferolt formalinba helyezzük a kiemelést követő másodpercekben.

A szövettani minta beágyazása, kiöntése és metszése: Az anyag fenti méretei mellett 1,5–2 óra elég a formalinos rögzüléshez, a paraffinos beágyazás ekkor megkezdhető. A kisméretű és keskeny biopsiás anyagokat helyesebb, ha nem osztjuk tovább a paraffinos beágyazáshoz. A paraffinblokk kiöntésekor az anyagot egyszerűen fektessük oldalára. Ennek haszna, hogy az epidermis a rögzülés után sem sérül, de legalább ilyen fontos, hogy a hosszanti metszet jóval nagyobb, összefüggő metszési síkot, „nagyobb képet" ad.

Terápia: Sison-Torre és *Ackerman* 8 eseténél a következő beavatkozások történtek: komplett excisio 4, parciális excisio 3, cryotherapia (folyékony nitrogénnel) 1 esetben (12). Az indikáció a vulvaris melanosis diagnózisának ismeretében egyik esetben sem volt terápiás. Valószínű nem megalapozott az aggodalom (6), amely szerint a vulvaris melanosis melanoma-előállapot lenne. *Sison-Torre* és *Ackerman* 8 esete között a leghosszabb követési idő 26 év volt, a betegnél 14 év különbséggel készült biopsiák szövettani eredménye ismételten vulvaris melanosis volt (12).

Esetünk érdekessége, hogy a vulvaris melanosis diszszeminálton megjelenő vitiligós foltokkal szövődött. Betegünk vitiligója *Ortonne és mtsai* szigorúbb diagnosztikus kritériumainak is megfelelt, a hypopigmentált foltokban melanocyta jelenlétét sem szövettanilag, sem elektronmikroszkóposan nem sikerült igazolni (12).

A vulvaris melanosis ártalmatlan barna folt a külső női nemi szerveken, melynek kezelése szükségtelen, elegendő a rendszeres, fél–1 évenkénti kontrollvizsgálat, mely mindkét fél – az orvos és betege – számára egyaránt megnyugtató, kérdéses esetben a biopsia (akár ismételten) megerősítheti a diagnózist.

Köszönetet mondunk *dr. Rázga Zsoltnak* (SZOTE Patológiai Intézet) az elektronmikroszkópos vizsgálatokban nyújtott segítségéért.

IRODALOM: 1. *Ackerman, A. B.:* Differential Diagnosis in Dermatopathology II. Lea & Febiger, 1987, 102–106. old.– 2. *Friedman, R. J., Ackerman, A. B.:* Difficulties in the histologic diagnosis of melanocytic nevi on the vulvae of premenopausal women in Pathology of Malignant Melanoma, Masson publ. USA Inc., 1981, 119–127. old. – 3. *Friedrich, E. G., Burch, K., Bahr, J. P.:* The Vulvar Clinic: an eight year appraisal. Am. J. Obstet. Gynecol., 1979, *135,* 1036–1040. – 4. *Jackson, R.:* Melanosis of the vulva. J. Dermatol. Surg. Oncol., 1984, *10,* 119–121. – 5. *Jones, I. S. C.:* An assessment of vulval pigmentation. N. Z. med. J., 1979, *89,* 348–350. – 6. *Kanj, L. F., Rubeiz, N. G., Mroueh, A. M. és mtsai:* Vulvar melanosis and lentiginosis. J. Am. Acad. Dermatol., 1992, *27,* 777–778. – 7. *Nachbar, F., Stolz, W., Merkle, T. és mtsai:* The ABCD rule of dermatoscopy. J. Am. Acad. Dermatol., 1994, *30,* 551–559. – 8. *Oláh J., Szolnoky Gy., Kapitány K. és mtsai:* Nyálkahártya melanoma. Bőrgyógy. Vener. Szle., 1996, *72,* 211–213. – 9. *Ortonne, J.-P., Mosher, D. B., Fitzpatrick, T. B.:* Vitiligo and other hypomelanoses of hair and skin. Plenium Medical Book Company, 1983, 129–310. old. – 10. *Rock, B.:* Pigmented lesions of the vulva. Dermatologic clinics, 1992, *10,* 361–370. – 11. *Rudolf, I. R.:* Vulvar melanosis. J. Am. Acad. Dermatol., 1990, *23,* 982–984. – 12. *Sison-Torre, E. Q., Ackerman, A. B.:* Melanosis of the vulva. Am. J. Dermatopathol., 1985, *7,* 51–60. – 13. *Tsukada, Y.:* Benigne melanosis of the vulva and cervix. Am. J. Obstet. Gynecol., 1976, *124,* 211–212.

(Haraszti Gábor dr., *Gyula,* Pf. 46. 5701)

Springer Hungarica a bőrgyógyászatért!

Somos Zsuzsanna: **A korszerű bőrgyógyászat alapjai**

A szerző feldolgozza a klinikai dermatológia és venerológia teljes témakörét. A fertőzéses, örökletes és daganatos betegségek tárgyalásakor szerencsésen ötvözi a klasszikus hagyományokat a modern allergológiai és farmakológiai kutatás eredményeivel és azoknak a mindennapokba történő átültetésével. A jobb megértést diagnosztikai algoritmusok és esetleírások segítik. A kiadó vezérfonalat kívánt adni e könyv megjelenésével a bőr- és nemibetegekkel foglalkozóknak.
Ár: **1490,–** Ft

G. Levene–G. M. White: **Bőrgyógyászati atlasz**

Az eredeti, angol nyelvű kötet már több mint 400 000 példányban kelt el. Nem véletlen a siker – és nem véletlen, hogy a magyar kiadás is igen keresett. Hiánypótló műként jelentette meg a kiadó ezt a gazdagon illusztrált könyvet. A szerzők külön fejezetekben tárgyalják a morfológiai jelenségeket, a gyermek- és a felnőttkori bőrbetegségeket. A kötet kizárólag a betegségek színes fotóit és megfelelő részletességű ábramagyarázatokat tartalmaz, egyéb szöveggel nem találkozhat az olvasó.
Ár: **4900,–** Ft

Molnár László: **Bőrgyógyászat**

A Háziorvos könyvek sorozatban jelent meg e kötet. A szerző számos sikeres előadást és tanfolyami képzést tartott már e témakörből, s az így szerzett tapasztalatai alapján állította össze az alapellátásban dolgozók részére a számukra leginkább szükséges tudnivalókat. A megértést 80 színes fotó és több vonalas ábra is segíti.
Ár: **2200,–** Ft

A kötetek kaphatók az orvosi szakkönyvesboltokban, megrendelhetők a kiadónál levélben, telefonon, faxon vagy az Interneten keresztül.

Springer Hungarica Kiadó
1043 Budapest, Csányi László utca 36.
Levélcím: 1327 Budapest, Pf. 94.
Telefon: 370-0599, fax: 390-9075
Internet: http://www.pro-patiente.hu/springer/

Springer

Megrendelőlap
(OH 98/14)

Alulírott postai teljesítéssel megrendelem az alábbi köteteket:

Somos: **A korszerű bőrgyógyászat alapjai** ..... példányban, 1490,– Ft-os áron,

Levene–White: **Bőrgyógyászati atlasz** ..... példányban, 4900,– Ft-os áron,

Molnár: **Bőrgyógyászat** ..... pédányban, 2200,– Ft-os áron.

A megrendelő neve: .....

Címe: .....

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 vásárláskor 20% kedvezményben részesülök.

.....
aláírás

Ha a krónikus, tumoros eredetű fájdalom erős opioid csillapítást igényel ...

FENTANYL TRANSDERMAL SYSTEM

Durogesic

TRADEMARK

A FÁJDALOMTAPASZ

72 órán át tartó folyamatos fájdalomcsillapítás egyetlen tapasszal

JANSSEN-CILAG
HUNGARY
division of Johnson & Johnson

RÖVIDÍTETT ALKALMAZÁSI ELŐIRAT

DUROGESIC
25 µg/h, ill. 50 µg/h, ill. 75 µg/h, ill. 100 µg/h fentanyl TTS tapasz
ATC: N01A H01

Hatóanyag 2,50 mg, ill. 5 mg, ill. 7,50 mg, ill. 10 mg fentanylum 10 cm^2-es rózsaszín „25 µg fentanyl/h" feliratú, ill. 20 cm^2-es világoszöld „50 µg fentanyl/h" feliratú, ill. 30 cm^2-es kék színű „75 µg fentanyl/h" feliratú, ill. 40 cm^2-es, világosszürke „100 µg fentanyl/h" feliratú, sarkain lekerekített négyszögletes, lapos, átlátszó transzdermális tapaszonként.

Javallatok Tumorok okozta, chronikus, csillapíthatatlan, kábító fájdalomcsillapítót igénylő fájdalom.

Ellenjavallatok Ismert túlérzékenység a fentanylra vagy a tapasz ragasztóanyagára. Akut vagy postoperativ fájdalom csillapítása. Gyermekeknek történő alkalmazásáról kellő adat nem áll rendelkezésre.

Adagolás A beteg állapotától függően egyedi, és ezt célszerű rendszeresen újraértékelni. A Durogesicet nem irritált és irradiált sima bőrfelszínen kell alkalmazni a törzsön vagy a felkaron.

Dózisbeállítás és fenntartó kezelés
A Durogesic tapaszt 72 óránként cserélni kell. Az adagot egyénileg kell megállapítani az analgetikus hatékonyság eléréséig. Ha a fájdalomcsillapító hatás elégtelen, a kezdeti alkalmazás után a dózis 3 nap múlva emelhető. Azután a dózis módosítása 3 naponta történhet. A dózisbeállítás szabályszerűen 25 µg/óra növekedési ütemben történhet, bár kiegészítő analgeticum-igényt (p.os 90 mg/nap morfin ~ 25 µg/óra Durogesic) és a páciens fájdalom-státusát egyaránt figyelembe kell venni. Egynél több Durogesic rendszer használható 100 µg/óra feletti adag szükségessége esetén. „Fájdalom áttörés" esetén egy kiegészítő rövid hatású analgeticum adására lehet időnként szükség. Egyes betegek további vagy alternatív opiát-adagolást igényelnek, amikor a Durogesic dózisa meghaladja a 300 µg/órát.

A kezdő adag megválasztása
Egyrészt a beteg opiát-anamnesisén, beleértve az opiát-tolerancia fokát, másrészt a beteg jelen általános állapotán és betegsége stádiumán alapul.
Opiáttal korábban nem kezelt betegnek kezdő dózisként a legalacsonyabb Durogesic adag, a 25 µg/órás használandó.
Opiáttal korábban kezelt beteg oralis vagy parenteralis opiátról Durogesic tapaszra történő átállításakor az alábbi eljárás a követendő:
1. A megelőző 24 óra analgeticum-igényének kiszámítása.
2. Átalakítani ezt a mennyiséget ekvianalgetikus oralis morfinadagra (1. táblázat). Ebben a táblázatban valamennyi im. és oralis dózis ekvianalgetikusnak minősült 10 mg im. morfin analgetikus hatásával.
3. A 2. táblázat mutatja azon 24 órás morfindózisokat, amelyek ajánlottak minden egyes Durogesic dózisra való átalakításhoz. Használja ezt a táblázatot, hogy a kiszámított 24 órás morfinadagból levezesse a megfelelő Durogesic-adagot.

1. táblázat: Ajánlott oralis dózisok parenteralis adagolásról per os adásra történő áttéréskor

Gyógyszer	Ekvianalgetikus dózis (mg)	
	im.	Oralis
morphin	10	30 (ismételt adagolást feltételezve)*
		60 (egyszeri vagy ismételt adást feltételezve)
hydromorphon	1,5	7,5
methadon	10	20
oxycodon	15	30
levorphanol	2	4
oxymorphon	1	10 (rektális)
diamorphin	5	60
pethidin	75	—
codeine	130	200
buprenorphin	0,3	0,8 (szublingvális)

Egyszeri im. dózis beadása alapján végzett tanulmány.
*Az im./per os hatékonysági arány 3:1, morfinnal chronicus fájdalmakban szerzett klinikai tapasztalatok alapján

2. táblázat: Napi oralis morfinadag alapján ajánlott adag**

Morfin adag (mg/nap)	Durogesic adag (µg/óra)
135-224	50
225-314	75
315-404	100
405-494	125
495-584	150
585-674	175
675-764	200
765-854	225
855-944	250
945-1034	275
1035-1124	300

** A klinikai vizsgálatok során ezek a napi morfinadagok szolgáltak a Durogesic tapaszra való átszámítás alapjául.

Mind az opiáttal korábban nem kezelt, mind az opiátszármazékot szedő betegeken a Durogesic tapasz maximális fájdalomcsillapító hatásának értékelése nem végezhető el a rendszer használatának első 24 órájában. Ez a késés a fentanyl szérumkoncentrációjának a felhelyezést követő 24 órán belüli fokozatos emelkedésének a következménye.
A megelőzően alkalmazott analgeticum alkalmazását emiatt fokozatosan kell abbahagyni, amíg a Durogesic tapasz el nem éri a kívánatos analgetikus hatást.

A tapasz eltávolítása. A használt rendszereket úgy kell összehajtani, hogy a tapadó felszínek összetapadjanak, és ekkor eldobhatók.

Mellékhatások A legsúlyosabb mellékhatás, csakúgy, mint valamennyi opiátnál, a hypoventillatio. Egyéb, opiátokra jellemző mellékhatások: émelygés, hányás, székrekedés, hypotensio, somnolentia, confusio, hallucinatiók, euphoria, pruritus és vizeletretentio.
Bőrreakciókat, mint bőrkiütés, erythema, viszketés, alkalmanként közöltek. Ezek a tünetek általában 24 órán belül elmúlnak a tapasz eltávolítása után.

Gyógyszerkölcsönhatások Más központi idegrendszeri depresszánsokkal (beleértve az opiátokat, nyugtatókat, altatókat, általános anaestheticumokat, fenotiazinokat, trankvillánsokat, izomrelaxánsokat, antihistaminokat, alkoholt) történő egyidejű adása a depresszív hatást fokozza, hypoventillatiót, hypotensiót, mély sedatiót vagy comát okozhat. Ezért a központi idegrendszerre ható szerekkel történő együttes adásakor a beteg fokozott megfigyelést és ápolást igényel.

Figyelmeztetés A Durogesic tapasz nem használható akut, vagy postoperativ fájdalom csillapítására, mivel nincs lehetőség a dózis beállítására a rövid ideig tartó alkalmazás során, és ezért súlyos, vagy akár életveszélyes hypoventillatiót okozhat. Azt a beteget, akin súlyos mellékhatás tapasztalható, a Durogesic tapasz elhagyása után 24 órán át monitorozni kell, mivel a szérum fentanyl-koncentrációja 17 (13-22) óra múltán csökken le 50 %-ra.
A készítmény gyógyszerfüggőség, légzésdepressio, chronicus tüdőbetegségek, intracranialis nyomásnövekedés, szívbetegség, májbetegség, vesebetegségek, láz és külső hőhatás esetén, valamint idős korban vagy terhesség és szoptatás időszakában történő alkalmazásáról a részletes alkalmazási előirat ad tájékoztatást. A túladagolás kezeléséről szintén a részletes alkalmazási előirat tájékoztat.
Alkalmazásának és a pszichomotoros teljesítményt befolyásoló hatásának időtartama alatt járművet vezetni, vagy baleseti veszéllyel járó munkát végezni tilos.
Alkalmazásának, ill. hatásának tartama alatt szeszesitalt fogyasztani tilos!
Eltartása szobahőmérsékleten, 25 °C alatt.

Megjegyzés ⊛⊛ Csak vényre adható ki.

Csomagolás 5 tapasz 25 µg/h; 5 tapasz 50 µg/h; 5 tapasz 75 µg/h; 5 tapasz 100 µg/h

(Janssen)
OGYI-T.

Alkalmazási előírás OGYI-eng.száma: 9792/40/94

JANSSEN-CILAG
HUNGARY
division of Johnson & Johnson

METROPOL CENTER
1135 Budapest, Hun u. 2.
tel.: (1) 266-0966, fax: (1) 266-0964

A fájdalomtapasszal kapcsolatos kérdéseivel hívja a **06-80-620-300** ingyenesen hívható telefonszámot a hét bármely napján 9-17 óráig.

Az Egészségügyi Tudományos Tanács elnökségének állásfoglalása a sportolók doppingszerekkel való kezelésének tiltásáról

Az Egészségügyi Tudományos Tanács (ETT) figyelemmel kíséri a doppingszerek alkalmazásáról kialakult vitát. Korunkban a versenysport szerepe, politikai rendszerektől függetlenül, ellentmondásos. A visszaélések megakadályozásához megfelelő jogszabályokra van szükség. Ezért az ETT Elnöksége javasolja, hogy Magyarország csatlakozzon az Európa Tanács 1989. évi Doppingolás elleni Egyezményéhez, amely megteremti a tiltott teljesítményfokozó szerek alkalmazása elleni nemzetközi fellépés jogi feltételeit és meghatározza a szükséges nemzeti intézkedéseket.

A kérdésben zajló vita során felvetették az ETT felelősségét. Az ETT Elnöksége et a leghatározottabban visszautasítja.

Az ETT plénuma már 1982. november 22-i ülésén leszögezte: „A sportágaknál működő orvosok sportorvosi működését is mindenkor az orvosi etikának kell meghatároznia. (...) Orvosetikailag nem fogadható el azoknak a hormonkészítményeknek az alkalmazása, amelyek (...) megállítják a fiatalkorú sportolók növekedését és súlygyarapodását vagy egyéb egészségi károsodást okozhatnak." A vitában elhangzott: „hogy e témában minden kísérlet csakis az egészségügyi törvény és az orvosetika alapján történhet."

1983. december 15-én az Országos Testnevelési és Sportegészségügyi Intézet (OTSI) Kutató Osztályán lefolytatott ellenőrző vizsgálat során az a döntés született, hogy a sportolók gyógyszeres vizsgálatát magában foglaló kutatási program tervezetét az ETT elé kell terjeszteni. Ez azonban nem történt meg.

1984. február 18-i ülésén az ETT súlyosan kifogásolta, hogy a korábbi ígérettel szemben az OTSI nem nyújtotta be vizsgálati tervét. Az ETT döntésében az is szerepel, hogy szükségesnek tartja a sportolók felvilágosítását.

1989-es állásfoglalásában az ETT megállapítja: „Egészséges sportolók gyógyszeres teljesítményfokozása etikai szempontból orvosi részről megengedhetetlen és foglalkozási szabályszegésnek minősül. (...) Orvosetikai szempontokat más szempontoknak (pl. versenyeredmény) alárendelni nem szabad. Orvosi indikáció nélkül az orvos gyógyszert nem adhat, nem rendelhet senkinek, versenysportolónak sem."

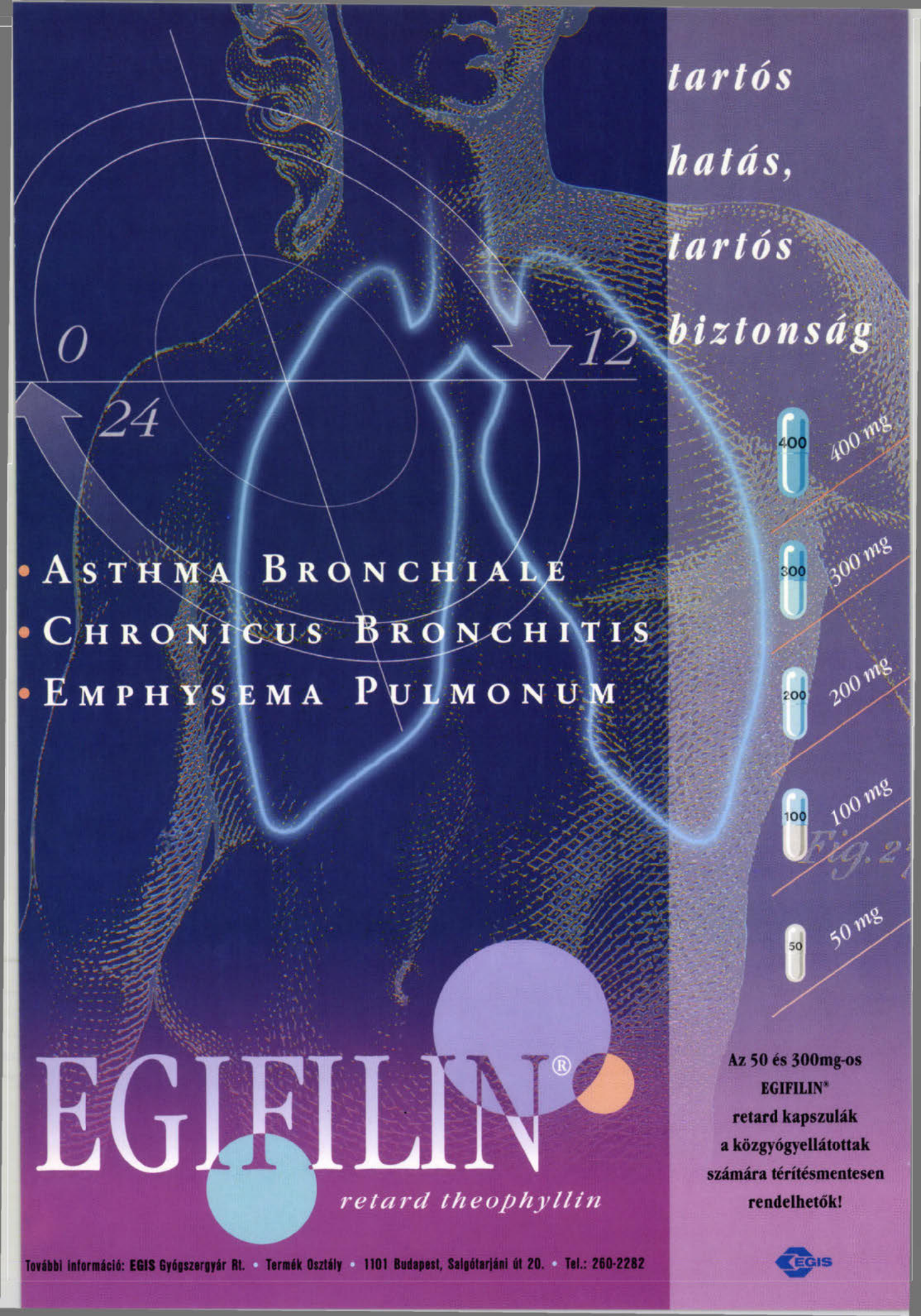
1993-ban a Népjóléti Miniszter kezdeményezésére bizottság vizsgálta a doppingolás kérdését és megállapította, hogy: „... az ETT (...) elsőként vetette fel Magyarországon, hogy a dopping ovosetikailag elfogadhatatlan. (...) Az áttanulmányozott jegyzőkönyvek szerint az ETT (...) 1982 és 1989 között többször és folyamatosan felvetette a doppingolás kutatásetikai, szakmai szabálytalanságait és visszásságait."

Az ETT helyeselte korszerű laboratórium létesítését a sportolók egészségét károsító régi és új teljesítményfokozó szerek kimutatására, a nemzetközi előírások szerint megengedhető és a megengedhetetlen orvosi felkészítés megkülönböztetésére és az ehhez szükséges tudományos kutatások végzésére. Ezt az Európa Tanács 1989-es Egyezményének 5. Cikke is előírja. Az ETT felhívja a figyelmet a sportolók felvilágosításának, a felkészítés és a sportorvosi kutatások etikai véleményezésének és a tudományos eredmények közlésének a fontosságára.

Az ETT Elnöksége megállapítja, hogy továbbra is indokolt lépéseket tenni a meg nem engedett teljesítményfokozó szerek, készítmények és módszerek tilalmára. Ezért jelen Állásfoglalását a jogalkotó figyelmébe ajánlja a sportról szóló jogszabályok készítése során.

Budapest, 1998. február 11.

Az Egészségügyi Tudományos Tanács Elnöksége


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!
További információ: EGIS Gyógszergyár Rt. • Termék Osztály • 1101 Budapest, Salgótarjáni út 20. • Tel.: 260-2282
EGIS

Hőgyes Endre üzenete az utódoknak

A *nemzet*, a *tudomány*, a *magyar egészségügy* nagyjairól időről időre megemlékezni, alakjukat felidézni az utókor mindenkori joga és megtisztelő kötelessége. A november 7-i esti ünnepélyes záróakkord után, de még a *magyar tudomány hetének* tartalmas programjához csatlakozhat szorosan a mai tisztelgés *Hőgyes Endre* emlékének. Nálam avatottabbak idézik fel sokoldalú *szakmai tevékenységének* főbb vonásait, magam megkísérlem röviden vázolni a nagyívű *életpályát*, s az utókor epigonjainak egyikeként, bátortalanul, mégis mindannyiunk számára biztatást remélve, feltenni a *kérdést*, hogy *mit üzenne Hőgyes Endre a mának?!*

Százötven esztendővel ezelőtt, *1847. november 30-án* született Hajdúszoboszlón. Élt 59 évet. 1870-ben avatták *orvosdoktorrá* a pesti egyetemen. Alig féléves gyakorlat a Rókusban, melynek eredménye sebészi oklevél, majd hasznos, alapozó négy év *Balogh Kálmán* Elméleti Orvostan Intézetében. Huszonhét éves, amikor a kar a kísérleti kórtan első magyar *magántanárává* habilitálta. A következő évben már a *kolozsvári* Általános Kór- és Gyógyszertani Tanszék tanára, s nyolc éven át a kolozsvári egyetem és a régió szellemreformáló egyénisége. Teljesítményét bizonyítja, hogy még ebben az időszakban, 35 évesen a *Akadémia* levelező tagja. A következő évben 1883-at írtak, amikor pesti *tanári meghívást* kap a Kórtani Intézetbe, mely sokáig betöltetlen volt és a vezetést Balogh Kálmán látta el. A tanítványból tanártárs, majd *Balogh* halála után tanszéki utód lett, a kari jegyzőkönyv tanúsága szerint a korra és Hőgyesre jellemző ajánlással. Ennek egy mondata: „ment minden feltűnési vágytól, s legnagyobb megelégedését a jól végzett munkában találja". 1889-ben, 42 évesen az *Akadémia* rendes tagja, *Markusovszky* örökében az *Orvosi Hetilap* szerkesztője, s az *Országos Közegészségi Tanács* rendkívüli, majd két évvel később rendes tagja. 1890-ben a *Pasteur*-intézet vezetője, 1893-ban átveszi *Balassa* Jánostól a *Magyar Orvosi Könyvkiadó Társaság* elnöki tisztét. *Korányi* Frigyes, az Országos Közegészségi Tanács elnökének meleg ajánlására 1897-ben miniszteri tanácsosi címet kap. Emlékirat a Pasteur-intézet tárgyában, a Pasteur-kórház megnyitása, csökkenő közszereplés, betegség, nyugdíj, visszavonulás, *1906. szeptember 10*-én, nagy részvét mellett, *Lenhossék* Mihály dékán, *Lőte* József tanítványa búcsúszavai után temetés. „Nagyon eredményes és sikerekben gazdag munkálkodás után száll sírba a magyar orvostudományi kar egyik büszkesége..." írta Apponyi, a kultuszminiszter.

Hőgyes Endre, a tanszéki elől *Balogh* Kálmán, a belgyógyász *Wagner* János, a sebész *Balassa* János tanítványa, *Markusovszky, Eötvös József* és *Loránd, Szalai, Trefort* barátja, munka- és harcostársa, az ún. *Szombati Társaság*, a kor legpotensebb orvosi tanácsadó testületének tartott szombat esti vacsoratársaság állandó tagja, a kiegyezést követő különleges időszak magyar orvostudományának kimagasló alakja. Harminc éven át a tudományosan megalapozott kórtan tanítója, megszállott kutató, ügybuzgó szervező, szakmapolitikus, a magyar nyelv, a hazai orvosi szakirodalom ápolója, az európai (a francia, német, angol) orvostudomány felé való nyitás apostola. Érzékeny a közegészségügy, mindenekelőtt a járványügy kihívó kérdéseire, ő a *magyar Pasteur*. Mostoha személyi, elhelyezési, anyagi körülmények sem téríthették el kitűzött céljától. Élete, tanítása, egész életműve példa, követendő példa a mai orvosnemzedék, hallgatók, oktatók, kutatók, szervezők, ismeretterjesztők, reformerek, mindenki számára, aki a magyar egészségügyet valamely szinten szolgálja.

Hőgyes működését és hatását az ETT elődszervezetének, az *Országos Közegészségi Tanácsnak* a rövid történetével lehet érzékeltetni.

A *Tanácsot* egy 1868-as rendelet hívta életre „az ország közegészségi és orvosi ügyei rendezésére". Programjának kidolgozói: Balassa, Jendrassik, Korányi Frigyes, Markusovszky. *Célja:* „a miniszternek... tudományával és tanácsával segítségül lenni, s ezirányban nekie, felszólítása folytán, valamint önállóan is javaslatokat felterjeszteni". Tagjait a király nevezi ki, első elnöke Balassa János. Nagyszámú (az első ötven évben 7400) vélemény és felterjesztés született. Ezek egyikének fontos eredménye 1874-ben a budapesti királyi egyetemen a *közegészségügyi tanszék* felállítása, igazgatója *Fodor* József lett. Nyolcéves vajúdás után 1876-ban megszületett Európa legkorszerűbb *közegészségügyi törvénye*, mely egyaránt figyelemmel volt a járványügyre, a munkavédelemre, az iskolaorvoslásra, a tisztiorvosi tanfolyamokra, a kuruzslás elleni küzdelemre s az iparhigiénére. Pedig a politikai és a gazdasági körülmények ez időben igen rosszak. A kor a kiegyezést követő „nemzeti megújhodás" kezdete. Fodor József, a Tanács társelnöke írja a parlamenti vitákra és pártcsatározásokra célozva: „bár annyi buzgalmat, észt és munkát áldoznának a jó egészségügyért, amennyit a versengésre, a hatalomért való küzdelemre fordítanak". (Nil novum sub sole.) Az új

Elhangzott 1997. november 8-án, a Magyar Orvostörténelmi Társaság által szervezett Hőgyes-emlékülésen

természettudományi és társadalmi viszonyok teremtette légkörben a közegészségügy, a járványügy és az egészségvédelem szimultán szolgálata (mely törekvés sikeresen valósult meg a mai, 1991-es népegészségügyi törvényben) több komoly akadállyal küzdött: hiányzott a pénz, nem volt kellő „közérzék a közegészségügy iránt", s nagy volt a politikusok közönye.

Hőgyes 1889-ben kapcsolódott be rendkívüli, majd rendes tagként a Tanács munkájába, de az már korábban is nagyra becsülte segítségét, főleg a kolerajávány kutatójaként. A járványügyi bizottság tagjaként, s a könyvtár- és az egészségügyi reformbizottságban volt aktív. Az Országos Közegészségügyi Egyesület alapító és választmányi tagja, az ovosi szakosztály alelnöke, majd elnöke. Igyekezett a különböző fórumokon megmozgatni a társadalmat az egészségügy fejlesztése érdekében.

Bár nagy nevek fémjelzik a Tanácsot: Fodor József, Müller Kálmán, Taufer Vilmos, Johan Béla (az ő működése idején változik a Tanács neve 1936-ban tíz évre *Országos Közegészségügyi Tanácsra*), Korányi Sándor, Scholtz Kornél – mégis egyre kevésbé virulens a Tanács. Szélesebb alapú ugyan a grémium (a társminisztériumok képviselőivel és másokkal 65 tagúvá duzzadt), de kezdeményező szerepe a háttérbe szorult. 1945 után Egészségügyi Tanácsként működik, majd 1951-ben alakul az *Egészségügyi Tudományos Tanács Petényi Géza* vezetésével, 19 prominens elnökségi taggal.

A különböző elnevezésű, de azonos céllal életre hívott Tanács közel 130 éves történetének legfényesebb lapjai a múlt század hetvenes-nyolcvanas-kilencvenes éveiben íródtak, s ez *Hőgyes Endre* működésének időszaka. Ő az 1848-as és az 1867-es évszámokkal határolt kor után, a kiegyezést követő, politikailag hibrid korban jeleskedett, mi most az 1956 és 1989 közötti, még hosszabb időszakot követő megújhodási periódusban igényelnénk a hozzá fogható egyéniségeket. Megoldásra váró gondjaink nagyon hasonlóak, most is a társadalmi készség és az anyagiak hiánya, a közélet anomáliái és nem utolsósorban a szürke közöny gátolják – nemritkán – a jobbító szándékok megvalósítását.

Mit is üzenhet Hőgyes Endre a mának?

Mint két *orvosegyetem* tanszékvezető *tanára*, aki a ma divatos oktatási formák valamennyiét gyakorolta már, leginkább legendás gyakorlati oktatásával, demonstrációival lehet példamutató. Ő még meg tudta valósítani az oktatás-kutatás egységét, egy személyben volt az a „physician-scientist", akinek a léte már nagyban veszélyeztetett. Mint a két Nobel-díjas tudós, *Goldstein* és *Brown*, ők a koleszterin-anyagcsere és az atherosclerosis kapcsolatának eredményes kutatásáért kapták az elismerést, írja a J. Clin. Invest. ez évi júniusi füzetében: ma már kényszerűen a korábbi orvos- vagy klinikus-kutatók helyett alapkutatók, betegségorientált és betegorientált kutatók vannak. A modern NIH atyjának tartott *Shannon* „physician-scientist" modellje, mely a hatvanas-hetvenes években az alap- és az alkalmazott (klinikai) kutatás óriási fellendülését eredményezte, már a múlté. A kutatásra is vállalkozó fiatal diplomások nagy része a „basic research" felé hajlik, de sokan a praxist választják. Csak kevesen válnak olyan klinikai kutatóvá, akik a betegellátás és rendesen az oktatás mellett még a korszerű, tervezett, perspektivikus laboratóriumi munkát, kutatást is vállalják. *Hőgyes* bizonyára kritikusan ítélné meg az egyetemek, az oktatás, a kutatás, főleg az alkalmazott kutatás mai helyzetét, biztosan lenne koncepciózus javaslata a felsőoktatás, az egyetemek finanszírozása, a mennyiségi helyett a minőségi képzés fejlesztésének módjára. Hiszem, hogy ahol csak lehet, a szakértő kollektíva megfogalmazta elvekre épülő konszenzusok fontosságát, s azok következetes végrehajtását szorgalmazná a kellően át nem gondolt, kampányszerű, átmeneti sikert ígérő megoldásokkal szemben.

Az *Orvosi Hetilapot* nagynevű elődtől, *Markusovszky-tól* örökölte, annak szerkesztője és kiadója is volt egy személyben. Több mint 50 in extenso dolgozata jelent meg az évek során, de sokat tett, mint a különböző rovatok szerkesztője és szerzője is, élő, naprakész olvasmánnyá tette a lapot. Volt polémia is bőven, sokszor vitába szállt a *Kovács* József sebészprofesszor szerkesztette „Gyógyászat" című lap írásaival vagy más szakmai aktualitásokkal. Ápolta, féltette, gondozta a hazai bibliográfiát, ugyanakkor szorgalmazta, s maga is gyarapította a főleg francia és német nyelvű, tehát a nemzetközileg cirkuláló és elérhető publikációkat. Nem kellett (persze nem is lehetett reálisan) impakt faktort és citációs indexet számítania, anélkül is eredményes orvos-kutatónak ismerte el a világ. A magyar orvostudomány olyan reprezentánsának, aki az itthon elért eredményekkel küzdött a hazai tudomány elszigetelődése ellen. Ő már tudta, s üzeni is az utókornak, hogy a tudomány nemzetközi, a kutatás eredménye közös, alkalmazása közérdek. Nem magyar tudomány, hanem annak hazai művelői és követei vannak. A hazai kutatás prioritásainak a kijelölését várják a hazai kutatók, nem az irányítását. Nemzeti tudomány helyett a nemzeti részvétel a lényeges a nemzetközi tudományban. Mindez nem jelenti azt, hogy a hazai kutatóknak nem kötelme az eredmények publikálása a magyar nyelvű orvosi szakirodalomban is. A nemzetközileg elismert, sokszor citált magyar kutatóinknak és tudósoknak a hazai szakmai körökben is jól ismertnek és elismertnek kell lenniük.

Az *Országos Közegészségi Tanács* utódszervezete az *ETT*, kézenfekvő annak felvetése: hogyan látná el ő most a feladatát? Jelen lenne valamennyi tanácskozáson, aktívan, kreatív módon fejtené ki őszinte véleményét, javaslatokkal és kritikával egyaránt élne. Grémiumát az egészségügy valamennyi lényeges kérdésében kompetensnek tudná, ügybuzgalmával serkentő hatással lenne környezetére. Nem hallgatna, ha személyeket, csoportokat vagy akár a társadalmat a szakma és az ETT kompetenciájába tartozó bármely ügyben inzultus, sérelem érné. És aligha lehetne véleményét figyelmen kívül hagyni. Ha feltesszük, hogy a mai kész helyzetben találná magát, bizonyára reagálna a *nem konvenciális* vagy alternatív medicinával kapcsolatos mai jelenségekre is. Megértéssel és egyetértően regisztrálná, hogy a közelmúltban megjelent két rendelet szabályozni igyekszik a természetgyógyászati tevékenységet. Ezektől ő is a hivatalos, ha lehet egyre inkább az „evidence-based" medicina és a természetgyógyászok koordinált együttműködését várná. De észlelné, hogy az utóbbi időben nem csökkent, hanem egyre több a disszonáns hang, a félretájékoztató reklám, burjánzik a praktika, sok a hivatalos orvoslással szemben

bizalmatlanságot keltő, illegális, de így vagy úgy hatékonyan támogatott, a „quackery" kategóriájába sorolható szolgáltatás. Mindezeknek jól ismert káros következményei vannak, nem utolsósorban az, mely a törékeny magyar egészségügyi kultúrát érinti. *Hőgyes* biztosan nem hallgatna, felismerné és áttörné a társadalmi közönyt, volna érve és javaslata az anomáliák megszüntetésére és főleg a megelőzésére. Vállalná a népszerűtlen feladatot, példát mutatna azoknak és bátorítaná azokat, akiknek hivatalból dolga a szakmai közélet tisztasága feletti őrködés.

S végül, *Hőgyes Endre,* mint egy tiszteletre méltó nemzedék tagja, az *ember,* tanított, tanít, s példakép a jövő generációnak is. A *tehetség,* a szorgalommal megszerezhető *tudással* párosulva nagy *teljesítményre* tette képessé és ehhez a negyedik T, a sine qua non, a *tisztesség* is adott volt. Hallgassunk rá, halljuk meg üzenetét a mának, s emlékezzünk tisztelettel és hálával.

Rák Kálmán dr.

Händel betegségei és halála

Az újkor zenéjének egyik legkimagaslóbb alakja, művészi teljesítményei mellett, betegségeivel mint páciens is kiérdemelte az orvostörténészek érdeklődését.

Händel, Georg Friedrich 1685. február 25-én, *Halléban* született idős szülők gyermekeként. Apja a fejedelmi udvar seborvosa volt. Gyermekkoráról szinte semmit nem tudunk. Korán megtanult orgonázni, csembalón játszani. 1702-től, egy ideig jogot tanult a hallei egyetemen, majd rövidesen Hamburgban, az operaház zenekarában vállalt állást 1706–1709 között, Itáliában (Firenze, Róma, Nápoly, Velence) tanul és főúri udvarokban komponál. 1710-ben hazatért *Halléba,* majd még ugyanebben az évben Londonba utazott. Ezt követően rövid ideig a hannoveri választófejedelem muzsikusa és zeneszerzője és 1712-től véglegesen Londonban telepszik le. Egész életében rengeteget utazott, bejárta szinte egész Nyugat- és Dél-Európát, s magában a *Brit-szigeteken* is sokfelé (Írország, Skócia, Wales) megfordult.

Händel hatalmas termetű és már fiatalon is igen pocakos ember volt. Mindig lassú járása meglehetősen esetlennek tűnt, azzal a himbálódzó mozgással, ami a görbelábúakra jellemző (4, 9). Kétségtelen, hogy görbe lábai, gacsos térde (genu varum) gyermekkorban elszenvedett, de végül is gyógyult rachitisnek életre szóló jele volt. Modora és beszéde indulatos, gyakran goromba, ellentmondást nem tűrő, de barátságtalanságtól és rosszindulattól mentes. Hihetetlen munkabírása és rendkívüli gyorsasága miatt kortársai is csodálták. Képes volt három nap alatt megkomponálni egy operát vagy oratóriumot. Jóllehet, számos – főként fiatalkori – műve elveszett, mégis 42 operát, számos oratóriumot, sok száz egyéb zenekari művet hagyott maga után (4, 9, 10). Bár lutheránus hitéhez haláláig ragaszkodott, négy egyház (lutheránus, kálvinista, anglikán, római katolikus) részére komponált templomi zenét. Soha nem házasodott meg, szerelmei rövid lejáratúak voltak, és mindig a szakmája határán belül maradtak. Hiperaktív időszakait kisebb depressziós fázisok követték, gyakran olyankor, amikor anyagi gondjai támadtak. Ezekben a periódusokban nem komponált, sokat aludt, és még híres-hírhedt farkasétvágyát is elvesztette (6). Már egész fiatalon sem ismert határt evésben-ivásban. Fennmaradtak római tartózkodásának élelmiszerszámlái, amelyek azt bizonyítják, hogy három ember helyett evett, s rengeteg bort fogyasztott, noha sohasem volt részeg (4).

Első komolyabb megbetegedése 1737. április 13-án kezdődött, amiről azt írták a kortársak, hogy szélütés érte, jobb karja és keze megbénult, nem tudott játszani, de szellemileg friss volt. *Keynes* (6) ezt az elváltozást nem *stroke,* hanem reumás bántalom következményének véli, amivel már csak azért sem lehet egyetérteni, mert izoláltan csak a jobb felső végtagot érintette, a reumás megbetegedésre utaló egyéb tüntetekről (ízületi fájdalom, duzzanat stb.) semmit sem írtak a kortársak. Händel betegségének ez a leírása, ti. az egy végtagra szorítkozó és viszonylag rövid ideig tartó „bénulás" semmiképpen nem felel meg sem stroke, sem reuma következményének. Tudjuk, hogy ugyanez év nyarának végén *kénes fürdőket* vett Aachenben, s hat hét alatt olyan javulás következett be karjának állapotában, hogy orgonajátékával elkápráztatta a közeli kolostor lakóit. Fél évvel a „bénulás" kezdete után, már vélhetően jó egészségben, a balti-tengeri *Elbingen* városka alapításának 500. évfordulójára szervez és vezényel nagyszabású hangversenysorozatot. Ezt követően, 1737 novemberében visszatért Londonba, és azonnal munkához látott. A korabeli szűkszavú és pontatlan betegségleírás, majd a „bénulást" követő gyors remisszió kizárja a szélütés és ennek következményeinek lehetőségét. Sokkal valószínűbbnek tartom, hogy Händel betegsége (a ma már jól ismert és hangszeres zenészek körében gyakori) *foglalkozási ártalom* volt. Händel nemcsak komponált, operatársulatot vezetett, hanem igen gyakran orgona-, csembaló- stb. koncerteket is adott, naponta órákat töltött gyakorlással.

Fry (5) a muzsikusok túlterheléses szindrómáját *(overuse syndrome)* öt fokozatba sorolta, a legenyhébb esetben csak zenélés közben lép fel végtagfájdalom, a legsúlyosabb formában a kar és kéz használhatatlanná válik, szinte béna, bármilyen mozgása (a passzív locomotio is) nagy fájdalmat okoz. A különböző intenzitású tünetcsoport a zenészek 10–30%-án jelentkezik napjainkban (1, 2, 3, 5). Händel „bénulását" tudattalanul is úgy kezelték, ahogyan a mai muzsikusbetegséget. Eltekintve az akkor még nem létező gyulladáscsökkentő gyógyszerektől, előbb teljes nyugalom, majd fürdő és óvatos fizioterápia volt a gyógymód (7, 9). A betegség lefolyásának időtartamából is arra lehet következtetni, hogy Händelnek ilyen tünetegyüttese volt, hiszen a mai szerzők szerint a legsúlyosabb esetek gyógytartama fél évre tehető (5, 8). Hat évvel később (1743 áprilisában) újabb „szélütést" jegyeztek fel a biográfusok. Ez a betegsége is ugyanolyan tünetekkel járt, mint a korábbi, és gyorsan regrediált, úgyannyira, hogy júniusban már a *Semele* c. művét komponálta a tőle megszokott hévvel és gyorsasággal. Az 1740-es évek elejétől rendszeresen kereste fel a korabeli híres gyógyhelyeket (Bath, Cheltenham, Turnbridge Wells) és hónapokig tartó kúrákat vett.

Az elhízott, farkasétvágyú komponistának hatvanéves kora körül alakulhatott ki hypertoniája, arteriosclerosisa. Valószínűleg hypertoniás krízis okozhatta 1745 októberében bekövetkező betegségét, ami nem járt ugyan bénulással, de „feje elég zavaros" volt hetekig (4) és rövid időre ágyba is kényszerült. Karácsonyra már ismét egészséges és igen aktív volt. 1750 augusztusában, Halle felé tartva, *Harlem* és *Hága* között kocsija felborult, de Händel kisebb zúzódásokkal megúszta, útját folytatni tudta. Időközben látása egyre romlott, és 1751 januárjában teljesen elvesztette *bal* szeme világát. Ekkor hónapokra visszavonult, munkáját abbahagyta. Fél év múltán fürdőbe utazott, majd visszatérve Londonba Samuel *Sharp*, a *Guy's Hospital* sebésze kezelte hályog miatt. Látása nem tért vissza, sőt másik szeme is egyre romlott. Egy kisebb agyi attack (1752. augusztus 17.) után *J. Taylor** szürkehályogműtétet végez (1752. november 2.), ami nem hoz eredményt, és 1753 januárjára Händel mindkét szemére teljesen megvakult. (Ugyanez a norwichi sebész, John Taylor operálta J. S. Bach cataractáját 1749-ben, szintén eredménytelenül.) 1753. év elején mély depresszióba esik, egyik tisztelője azt írja látogatásáról: „lehangoltan, sápadtan és sötéten, a csembaló mellett ülve, de nem játszva rajta" találta a komponistát. A következő években teljesen világtalanul él, de úgy tűnik, megbékélt sorsával. Ismét eljárt zenei eseményekre, néha vezényelt is, de hangszereken már csak saját gyönyörűségére játszott. Testi ereje, aktivitása mindjobban fogyatkozik, de még 1758-ban is két hónapig üdül *Turnbridge Wellsben*, s évenként nagy jótékonysági koncerteket szervez és ad a Londoni Árvaház javára. 1759. április 6-án – utolsó nyilvános szereplésén – a *Messiás* c. oratóriumát dirigálta. Másnap ágynak esett, és többé már nem kelt ki betegágyából. Április 11-én végrendeletéhez záradékot fűzött, elméje tiszta volt, de testileg igen gyenge. Április 14-én reggel, viharos tünetek nélkül, csendben elhunyt. Halálát szívelégtelenség (ischaemiás szívbetegség) okozhatta. Boncolás nem történt.

Händelnek sok tisztelője, kevés barátja és ellensége volt. Barátainak, tisztelőinek köszönhető, hogy londoni éveiről eléggé pontos, néha naplószerű biográfia készült. A zeneszerző-óriás halála után egy évvel napvilágot látott első biográfiája (London 1760, Hamburg 1761), ami mai legfőbb forrása a Händel-kutatóknak (9). A mű J. Mainwaring angol történész alkotása, szerzői név nélkül jelent meg. Németre fordította: J. Mattheson. Händel robusztus, erős szervezete sokáig ellenállt, egészségtelen, túlhajtott életmódjának. Ötvenkét éves korában jelentkezett első, túlterhelésből származó megbetegedése, amit fél év alatt kihevert. Hatvanévesen szenvedte el első agyi vascularis attackját, de még tizenkét évig (eltekintve megvakulásától) viszonylag jó egészségben élt. Szívelégtelenségére utaló diszkrét tünetek (lábdagadás, időnként légszomj, mozgásának nehezítettsége stb.) csak élete utolsó évében jelentkeztek.

IRODALOM: 1. *Brandfonbrenner, A. G.:* The epidemiology and prevention of hand and wrist injuries in performing artist. Hand. Clin., 1990, *6*, 365–377. – 2. *Calderon, P., Calabrese, L., Lederman, R. et al.:* A survey of musculoskeletal problems encounted in high level musicians. Arthritis et Rheumat., 1985, *28*, Suppl. 4. S 597. – 3. *Dawson, W. J.:* Hand and upper extremity problems in musicians. Med. Probl. Perform. Art., 1988, *3*, 1–9. – 4. *Dean, W.:* Händel. Zeneműkiadó, Budapest, 1987. – 5. *Fry, H. J. H.:* Incidence of overuse syndrome in the symphony orchestra. Med. Probl. Perform. Art., 1986, *1*, 51–55. – 6. *Keynes, M.:* Handel's ilnesses. Lancet, 1980, *II*, 1354–1355. – 7. *Lederman, R. J.:* Nerve entrapment syndromes in instrumental musicians. Med. Probl. Perform. Art., 1986, *1*, 45–48. – 8. *Lowe, C.:* Treatment of tendinitis, tenosynovitis and other cumulative trauma disorders of musicians. J. Hand. Therapy, 1992, *5*, 84–90. – 9. *Mattheson, J.:* Georg Friedrich Händel. Hamburg. 1761. Reprint kiadás uo. 1976. – 10. *Rolland, R.:* Händel. Zeneműkiadó, Budapest, 1959.

Józsa László dr.

* Taylor, John (1708–1767) angol szemész, „T. lovag" néven vált közismertté. Kocsijával bejárta Európát, Ázsiát. Mint Benedek István írja: sarlatán életvezetése ellenére sem volt tanulatlan, Boerhaavet és Hallert hallgatta.

Találkozás Che Guevarával

1962-ben meghívást kaptam egy havannai nemzetközi orvoskongresszusra az orvostudomány különböző neves magyar képviselőivel együtt. Örömmel fogadtam nemcsak a kongresszus érdekes témája miatt és mert vonzottak Kuba mesés tájai, hanem mert ez az út politikailag is egzotikum volt számomra. Elindultam hát egy fűtetlen prágai vonaton, és alaposan megfázva érkeztem meg. Abban az időben a CSA szállította a kelet-európai utasokat a tengeren túlra. Naivitásomra jellemző, hogy egyenesen kimentem a prágai repülőtérre, ahol borzadva láttam meg a kétpropelleres kis Bristol-Britannia gépet. Megnyugtattak, hogy még legalább egyheti szervizre van szüksége. És mégis, a gép elindult, és meg is érkezett az írországi Shannonba, amely az utolsó európai állomás. Ez este hatkor történt, a bank persze már zárva volt, és én fájó szívvel néztem a gyönyörű skót mintás plédeket a tranzit kirakataiban. No, nem baj, majd visszajövet. Hogy ez hogy sikerült, arról később.

Végül is megérkeztünk a kanadai Ganderbe, ahol olyan jeges szél fújt, hogy alig tudtunk lemenni a repülőgép lépcsőin. Klasszikus vacsora várt (óriási beefsteak, óriási, várkastélyszerű torta, óriási, teljesen íztelen őszibarack) és óriási kanadai csendőr, aki nem volt megelégedve az oltási bizonyítványommal. Azt is közölték velünk, hogy a gép az óceán fölött meghibásodott, és mintegy félnapos szervizre van szükség, de ha el is indul, nem számíthatunk kényszerleszállásra az Egyesült Államok területén. Ezek után minden meleg holmit magunkra vettünk és vártunk, vártunk. És a szemtelen kis gép mégis elindult, sőt meg is érkezett Kubába, „Amerika egyetlen szabad országába", amint már a repülőtéri tábla hirdette.

Doctor Ernesto „Che Guevara de la Serna" kubai miniszter, a tervhivatal vezetője volt a vendéglátóm – és egy kicsit a páciensem is (asztmában szenvedett). Magas, szép, művelt orvoskolléga, kitűnő humorú, de rettenthetetlen is. Az emberek általában „Che"-nek szólították. Társainak messze felette állt. Szerette a nőket, és azok is őt. Végzetes bolíviai útja előtt bizony elutazott egy kicsit Bécsbe egy kedves orosz–német asszonnyal, hogy, mint mondta, üldözői nyomát veszítsék. További sorsa ismeretes. Exhumálásáról és azonosításáról nemrég számolt be több budapesti napilap.

Kubáról már írtam, a cukorhegyekről, a krokodilfarmról, a dohánylevél szárításáról, a Columbus katedrálisról, de elsősorban az interjúmról, amit az El Mundo című lapnak adtam. Ez utóbbi azért volt nevezetes, mert állítólag ezért nem kaptam évekig amerikai beutazási engedélyt. Pedig nem mondtam sem jót, sem rosszat, csak az igazat. Itt most szinte sürgönystílusban felsorolom az eseményeket, illetve észrevételeimet. Megérkezésünkkor +44 °C már a repülőtéren. Poggyászunkat a gép Prágában hagyta, mert túl volt terhelve. [Meg kell hagyni, hogy Castro azonnal (vasárnap este) kinyittatott egy nagy áruházat, és felruházott tropikálholmival.] Még a repülőtéren elvették dollárjainkat, mert „úgyis az állam vendégei vagyunk". Visszautazásunk előtt visszakaptuk. Hotelünkben (Hilton-Habana Libre) nem volt légkondicionálás, mert a Westinghouse cég nem szállított pótalkatrészeket. Ugyanezen okból akadozott a lift is. És egy tragikus esemény: érkezésünk másnapján lelőtték a hotel előtt azt a kedves milicista nőt, akit a mi őrizetünkre állítottak oda. Egyébként? Előadásaink rendben folytak (Kerpel-Fronius, Kellner, Véghelyi, Koref). Sok előadó a blokád miatt más országból meg sem érkezett (Kennedy, Hruscsov, rakéták).

Az előadás napjának estéjén, egy kicsit jutalomból is, elvittek a híres Tropicana balett előadására. Egy hatalmas kert fáinak lombjain a magasban táncolnak a különféle trópusi öltözetbe, madaraknak is álcázott lányok. Ez a külföldieknek szánt attrakció.

Most néhány szót a személyekről. A köztársasági elnök, Dorticos olyan, mint bármelyik európai vezető jogász, udvarias, elegáns. Castrót, akit itt csak Fidelnek becéznek, nem kell bemutatnom (barbatus = a szakállas). Művelt ember, beszédei tele vannak Seneca-idézetekkel (felesége, fia az USA-ba távoztak). Egy beszéde átlag 5–6 órát tart. Volt merszem megkérdezni, miért? Válasza: tekintsük ezeket szemináriumnak. Igen közvetlen ember. Amikor egy kicsit panaszkodtam a kosztra, másnap küldött a helikopterén ezer tojást. Kértem, mutasson meg egy elmegyógyintézetet. Megmutatta: 6000 (hatezer) ember lakik ott kitűnő körülmények között (open door, rengeteg ápoló, shock-kezelés plusz pszichoanalízis).

Varadero Havanna üdülőtelepe, azelőtt a Dupont családé volt, most is láthatók a feliratok. Társadalombiztosítási tulajdon. A Miramar negyed (olyan, mint a mi Rózsadombunk) azelőtt a floridai milliomosok tanyája volt, most a középiskolás gyermekeké. Kedves látvány, ahogy százával mutatják mosolyukat a villák ablakaiban.

Meghívtak ebédre egy havannai nagyszálló tetőteraszára. Gyönyörű kilátás az öbölre, ahol sorban állnak az amerikai hadihajók ágyúikat a városra irányítva. (10 km-en túl ezt „szabad".) Megnéztem Hemingway házát is. Gyönyörű kertben; a fák hálószobába benyúló gallyait nem vágják le. A könyvtár most múzeum. Minden lefordított mű megvan – kivéve a magyarokat; nem értem.

Közlekedés: üzemanyaghiány. A közeli Venezuela nem szállít.

Egy kicsit kimerültünk már, hát kerestünk egy jó éttermet. Meg is találtuk a Hilton oldalában (Polinéznek hívták). Itt az utolsó napokban már kitűnően éltünk, csak az volt a baj, hogy a számla kiegyenlítését dollárban kérték. Aláírtuk, de akkor még nem sejtettük, hogy a számlák Guevarához kerülnek. Ez csak a búcsúzáskor derült ki, ami egyébként igen szívélyes volt. Visszakértem a repülőtéren elkobzott dollárjainkat, szégyelltem is magamat; ő változatlanul mosolygott.

Közelgett a hazautazás időpontja. Oltás, hogy a kanadai határőr ne köthessen belénk. Fölösleges aggodalom: „Eastbound not necessary". (Európába tehát a pestist is be lehet hurcolni. Megint tanultam valamit.)

Sima visszautazás: Amerika–Európa, gondoltam én. És most bekövetkezett valami, amiről nem is álmodtam: a gép nem szállt le Shannonban, hanem egyszerűen továbbrepült Prágába. A jó öreg Föld ugyanis most ellenkező irányban forgott alattunk, és így rövidebb idő kellett ugyanakkora távolságnak a berepüléséhez. Hiába tehát a tax-free shop, hiába tehát a visszaszerzett dollárok, amiket most már büszkén beszolgáltattam a Nemzeti Banknak. Nem tudom, mit gondoltak rólam, de láthatóan csodálkoztak. Egy bizonyos, hogy aki ilyen távoli kalandokra indul, előbb kissé elevenítse fel gimnazista tudását a fizikában.

† *Braun Pál dr.*

Megérkezett Magyarországra

a **HIRUDOID** *kenőcs és gél!*

A negyven éve tartósan sikeres német termékek poliszulfatált mukopoliszacharidát tartalmaznak, és a C 05 B (=varicositas elleni szerek) ATC csoportba kerültek törzskönyvezésre.
Hatásosak rándulások, zúzódások okozta duzzanatok, vérömlenyek kezelésében, segítik a sérülések behegedését, fellazítják a kemény hegszövetet.

Előállító:
Sankyo Pharma, München

Információ:
Budapharma, 388-3059

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:	Hollós József Megyei Kórház	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:	DOTE 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

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

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK

Tüdőgyógyászat

Az oxidatív stressz és a krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD). Repine, J. E., Bast, A., Lankhost, I. (University of Colorado, Denver, Colorado, Egyesült Államok): Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1997, *156*, 341.

A COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) világméretekben is jelentős egészségügyi probléma a növekvő morbiditása és mortalitása miatt. Az oxidatív stressz fogalma az oxidáns hatások fokozódását és/vagy az antioxidáns kapacitás csökkenését jelenti, és számos betegség patogenezisének alapvető jellemvonása. A COPD-ben is fokozott oxidatív stresszállapot áll fenn. Az irodalmi áttekintés erről a problémáról szól.

A COPD jellemzője a lassú progresszió és az irreverzíbilis FEV_1 csökkenés. A FEV_1 csökkenés oka a légúti szűkület kifejlődése, amely a légutak és a tüdőszövet elváltozásai következtében jön létre. A légúti okok: falvastagodás, nyákképződés fokozódása, bronchus simaizom hypertrophia stb. Emphysema mellett, amely in vivo a csökkent diffúziós kapacitással jellemezhető, a krónikus bronchitis és az asthma emelhető ki ebből a betegségcsoportból. A COPD 40 év alatt ritka, leggyakoribb a 60. életév körül. A prevalenciája 10% körüli az 50. életévesek között. A férfiak túlsúlya lassan csökken a nők fokozódó dohányzási szokásai miatt. A COPD progresszióját és klinikai megnyilvánulásait számos tényező és rizikófaktor befolyásolja: alpha-1-antitrypsin-hiány, rekurráló bronchopulmonaris fertőzés, levegőszennyeződés, a betegek szocioökonómiai helyzete, alacsony születési súly, súlyos gyermekkori légúti fertőzések. A leggyakoribb rizikótényező a dohányzás. A COPD-ben szenvedők 90%-a dohányos, de eddig még ismeretlen okból a dohányosok mintegy 20%-ában fejlődik csak ki COPD. A légúti obstrukció korai diagnózisában a legszenzitívebb a FEV1/FVC érték meghatározása.

Az oxidatív stressz és a COPD. Oxigéngyökök – antioxidánsok kémiája. Az első lépés az oxigénből szuperoxid anion képződése (O_2^-). A O_2^- elsődlegesen a mitochondriumban termelődik, molibdén-hidroxiláz révén (xanthinból, szulfátokból és aldehidoxidokból), arachidonsav metabolizmus és NADPH oxidáz függő folyamat során a phagocytákban. A O_2^- és hidrogén-peroxid (H_2O_2) vas-ion jelenlétében hidroxilgyököt (OH) eredményez. A H_2O_2 katalízise révén (neutrophil mieloperoxidázzal) hipoklórsav keletkezik. Ez utóbbi és a hidroxilgyök a legveszélyesebb szabad gyökök, amelyek keletkezésénél központi szerepe a hidrogén-peroxidnak van. A vas-ion jelentősége nagy a COPD kifejlődésében. Az alveolaris macrophagokban dohányosokon jelentősen fokozódik a vaskoncentráció, főleg a felső lebenyek területén. A vasforrás nem ismert, de minden egyes cigaretta 0,042 μg vasat tartalmaz. Az életkor előrehaladtával a férfiaknál a vas akkumulációja fokozódik, de ugyanilyen tendencia figyelhető meg menopauzás nőkön is – egy időben a COPD rosszabbodásával. In vitro a macrophagokból több vas szabadul ki dohányosoknál, mint nem dohányzók esetén. Továbbá a telített szabad zsírsavak (főleg sztearinsav és palmitinsav) is vas-ionhoz kötődnek, és a hipoklórsav-képződést fokozzák a polymorphonuclearis neutrophil sejtek stimulálása révén. A vas főleg transferrinhez, cöruloplazminhoz és ferritinhez kötődve inaktiválódik, de COPD-ben ez a védő mechanizmus károsodik, és vas szabadul fel a ferritinből.

A tüdő antioxidáns védelmi rendszere enzimatikus és nem enzimatikus részre oszlik. A fő enzimatikus antioxidáns a szuperoxid-diszmutáz, amely a szuperoxidot bontja, a második a kataláz, valamint glutathion reduktáz rendszer, amelyek a hidrogén-peroxidot és hidroperoxidokat semlegesítik. A szuperoxid-dizmutáznak (SOD) három formája van: a mangán SOD, amely a mitochondriumokban, a Cu-Zn SOD a citoplazmában és az extracelluláris SOD az erek falában található. A másik fontos elem a glutathion (GSH), amely vízoldékony, alacsony molekulasúlyú tripeptid (L-gamma-glutamil-L-cysteinil-glicin), és minden sejtben nagy koncentrációban van jelen.

A COPD kialakulásában gyulladásos folyamatok és az oxidáns/antioxidáns balansz változása játszik szerepet. A gyakori gyulladást tekintve azonban különbség van az asthma és a COPD között. Asthma esetén a légutak gyulladásos folyamataiban eosinophil sejtek és CD4-pozitív lymphocyták mutathatók ki nagy számban a szövetekben, vérben és a bronchoalveolaris mosófolyadékban (bronchoalveolar lavage fluid = BALF), ezzel szemben COPD-ben a köpet analízise során macrophagok és neutrophilek mutathatók ki nagyobb számban. CD8 pozitív T-lymphocyták túlsúlya dominál, és a tumor necrosis factor – alpha (TNF-alpha) mennyisége is jelentős.

Az oxidánsok forrásai: *Cigarettafüst.* Az inhaláció útján tüdőbe kerülő ROS-ok a dohányzás és légszennyeződés következményei. Emellett a cigarettából és a cigarettapapírból felszabaduló vas is bekerül a tüdőbe, amely a fentiekben részletezett mechanizmus révén fontos szerepet játszik a szabad oxidatív gyökök kialakulásában. A cigarettafüst generálta szabad gyökök viszonylag stabilak és elektron spin rezonancia segítségével detektálhatók. Az egyik a semiquinon gyök, amely az oxigént redukálja szuperoxiddá. A cigarettafüsttel 10^{15} organikus gyök kerül be a légutakba minden szippantással, amelyek rövid életűek (< 1 sec) és zömmel NO-gyökök.

A gyulladásos folyamatok során nagyobb számban mutathatók ki oxidánsok is (ún. reaktív oxigéngyökök = ROS) a tüdőben COPD-ben. A legtöbb megfigyelés a következő gyulladásos sejtekről van: *Neutrofilek (PMN)* által termelt szabad gyökök, amelyek nagyobb számban mutathatók ki a tüdőben és a légutak falában dohányosokon légúti obstrukció egy idejű fennállásakor, mint ha csak dohányosokat vizsgálunk. Ennek okai a PMN tranzitidejének késése dohányosokon, a PMN deformitáskészségének változása, ami a szekvesztrációjukat segíti elő a kis erekben. Továbbá több PMN tapad a tüdőerekhez azon a helyen, ahol gyakoribb a sérülés. A PMN adherenciáját fokozza a CD intergrinek számának növekedése a szekvesztrált PMN-ok felszínén, és az E-szelektin expresszió túlregulációja is, amely COPD-ben szintén gyakori jelenség. *Alveolaris macrophagok*

mellett *az eosinophilek* szerepe jelentős a szabad oxigéngyökök kialakulása szempontjából. A *xantin-oxidáz* (XO), amely O_2^--t és H_2O_2-t termel, fokozott mennyiségben van jelen a tüdőben.

Fertőzések közül a Streptococcus pneumoniae és a Haemophilus influenzae szerepe emelhető ki a COPD exacerbációjában és remissziójában, és exacerbációk esetén a vérben levő neutrophilek termelte O_2^--gyökök mennyisége nő.

Az antioxidáns mechanizmus zavarai közül a csökkent GSH és az E-és C-vitamin-szint játszik szerepet. A dohányosok magasabb C-vitamin-szintje a plazmában és az arteria mammaria internában alacsonyabb lipid peroxidációval kapcsolatos. A C-vitamin dohányosokon gátolja a leukocyta-aggregációt és az endothelhez való kötődésüket, de más adatok szerint javítja az asthmások és bronchitisben szenvedők tüdőfunkcióit. Ezzel szemben a béta-karotin dohányosokon elősegíti a tüdőrák kialakulását! *[Ref.: Lori Mosca és mtsai kimutatták, hogy 800 IE E-vitamin, 1000 mg C-vitamin, 24 mg béta-karotin adása szignifikánsan csökkenti az LDL-szintet ischaemiás szívbetegségben. (J. Am. Coll. Cardiol., 1997, 30, 392.).]* Egyes dohányosokon genetikai vagy egyéb okok miatt az antioxidáns enzimek fokozódnak (antioxidáns responzivitás), míg másoknál nem (antioxidáns inresponzivitás).

Az oxidatív stressz meghatározása a H_2O_2 exhaláció mérése, a lipid peroxidáció meghatározása (F2-izoprosztanok = prosztaglandin F2-szerű összetevők, amelyek mennyisége növekszik), és a DNS-károsodás kimutatása (növekvő 8-OH deoxiguanosinszint), valamint az ún. karbonil-proteinek szintje növekedésének meghatározása révén történhet (a szabad gyökök megváltoztatják az aminosavak oldalgyökeit és a peptidkötések bontásával több fehérje képződik, mint a proteolitikus degradáció révén várható volna).

Az oxidatív stressz konvencionális kezelése COPD esetén. Dohányzás abbahagyása után hat hónap múlva mutatható ki a PMN- és AM-sejtek számának csökkenése. A sympathomimeticumok, antikolinergek alkalmazása is kedvező. A theophyllin alkalmazásakor észlelhető eredmények ellentmondásosak. Egyes tanulmányok szerint a theophyllin fokozza a PMN O_2^- termelődését. Az inhalációs szteroidok alkalmazása nem bizonyított, de a per os adott szteroidok révén a neutrophilek oxidatív és chemotacticus képességét csökkenti. Az inhalációs szteroidok nem befolyásolják a perifériás vér PMN-számát, illetve az IL-8 mennyiségét sem, de csökkentik a köpetben levő PMN-mennyiséget. Az antibiotikumok az infekció csökkentése révén krónikus bronchitisben csökkentik az oxidatív folyamatokat. Továbbá a tetracyclinek önmagukban is antioxidáns hatásúak.

Antioxidáns kezelés. Az oxidáns/antioxidáns egyensúly megbomlására tekintettel az antioxidáns kezelésnek is van létjogosultsága. Ezek közül a NAC hatását vizsgálták számos esetben kísérletes és klinikai körülmények között. Az N-acetylcystein (NAC) a glutathion prekurzoraként szerepel. Kísérletes in vivo és in vitro adatok azt mutatták, hogy a NAC alkalmazása csökkenti a dohányzás kedvezőtlen hatásait a neutrophil macrophagokra és a tüdő fibroblasztjaira is. Nemcsak i. v., de oralis alkalmazása során is növekszik a glutathionszint a bronchoalveolaris mosófolyadékban, és csökken a macrophagok reaktív oxigén specieseinek (ROS) mennyisége. A NAC csökkenti az epithelialis sejtekben a H_2O_2 okozta károsodást, és a NFkB aktivációt néhány sejtféleségben.

Orosz István dr.

A dyspnoe és az életminőség mérése tüdőbetegeken. Mahler, D. A., Jones, P. W. (Dartmouth Med. Sch., New Hampshire és St. George's Med. Sch., London): Clin. in Chest Med., 1997, *18*, 457.

A kezelés lényeges eleme az eredményesség mérése. Itt a dyspnoe és az egészségvonatkozású életminőség mérését tekintik át, 81 irodalmi hivatkozással.

A nehézlégzés szubjektív, kellemetlen érzés, a betegek a különböző cardiopulmonalis betegségekben más-más jelzővel illetik a légzési nehézséget (Amer. J. Respir. Crit. Care Med., 1996, *154*, 1361.). A terhelésre jelentkező légzési nehézség mindenkinél jellemző. Az asztmások merevnek érzik a mellkasukat, az interstitiális tüdőbetegek fuldoklónak, a pangásos szívbetegek a ki- és belégzést érzik nehezítettnek, az edzetlenek légzése szapora.

A légutakhoz csatlakoztatott elasztikus vagy ellenállásos terhelési módok nem annyira a klinikumban, hanem a patofiziológiában használhatók. A napi élet terhelései vagy ergometria alatt a 0–10 fokú dyspnoe skála regisztrálható. Az 1959-ben közölt Medical Research Council skála vagy az 1982 óta használt American Thoracic Society dyspnoe skála csupán a fizikai feladatteljesítés közben érzett dyspnoéra kérdez, míg a sokféle multidimenzionális kérdőív közül a BDI (Mahler, 1984) és a CRQ (Guyatt, 1987) került leginkább tanulmányozásra. A CRQ 26 fizikai aktivitást sorol fel, ezekből ötöt kell a betegnek megjelölni, amely dyspnoét okozott az elmúlt két héten, majd hétfokú skálával a súlyosságot is jellemezni kell. A légszomj és/vagy lábfáradás mértékét a fizikai terhelés során a percventilációhoz vagy oxigénfelvételhez is rendelhetjük. A Borg-skála vagy a 10 cm-es vizuális analóg skála a mérőeszköz, a skálát tartják alkalmasabbnak, persze a beteg előtte meg kell ismerkedjék vele. COPD-seken a skála meredekebben nő, mint egészségeseken, a rehabilitáció e meredekséget csökkenti, ahogy morfininjekció, folyamatos pozitív légúti nyomás, O_2-belégzés is.

A rehabilitáció sikerességét számos közlemény tanúsítja TDI vagy CR LO skálával (Ann. Int. Med., 1995, *122*, 823., Chest, 1994, *105*, 1064., Am. J. Resp. Crit. Care Med., 1995, *152*, 2005., Lancet, 1994, *344*, 1394.). A tüdőt csökkentő műtét emfizémásokon jelentősen csökkenti a terheléses dyspnoét (Chest, 1996, *110*, 18., J. Thoracic Cardiovasc. Surg., 1995, *109*, 106., idem 1996, *111*, 308.).

Az életminőséget standardizált kérdőívekkel mérni lehet, ha ez nem is térhet ki az egyes betegek minden gondjára-bajára. A Quality of Well-being Scale (QWB: J. Chron. Dis., 1984, *37*, 85.), a Sickness-Impact Profile (Med. Care, 1981, *9*, 787.), a 36 tételes SF-36 (Med. Care, 1992, *30*, 473.) az általános egészséget méri, míg a betegségspecifikus CRQ (Thorax, 1987, *42*, 773) vagy az SGRQ (Am. Rev. Respir. Dis., 1992, *145*, 1321.) mintegy 20 perc alatt a COPD-s beteg problémáit veszi számba.

Az eredményes rehabilitáció a dyspnoe-küszöb, a 6 perces járástáv, a fulladás gyakorisága, a depresszió és az SGRQ között a variancia 65 %-át magyarázó kapcsolatot mutat, ahogy a tartós hörgtágító és az SGRQ érték is összefügg, vagyis a jó rehabilitáció mind az érzelmi, mind a fáradás, mind a dyspnoe, mind a tünetek feletti uralom tekintetében javulást hoz.

A COPD-ban annak ellenére is hasznos az életminőség vizsgálata, hogy a szervi állapotra sok objektív mérőszám utal. Az általános egészségre vonatkozó kérdések kevésbé értékesek, mint a betegségspecifikusak, mivel pl. egy célzott légzőizomedzés javítja a dyspnoét, de ez nem jelentkezik a HRQOL-ban.

Apor Péter dr.

A tuberculosis legyőzése vitatott. Meijer van Putten, J. B. Ned. Tijdschr. Geneesk., 1997, 141, 1077.

A New Scientist (ápr. 19.) nagyon dühösen ír a WHO tuberculosiskutatóiról. Ezek egy újabb közleményükben közölték, hogy az elterjedt tuberculosist rövidesen meg fogják gyógyítani, minden tbc-s beteget 6 hónap alatt meggyógyítanak, és a tbc-betegek felét 10 év alatt egészségessé teszik. Arata Kochi, a WHO programigazgatója kijelentette, hogy a tbc 6000 éves történetében először a stratégia, az eszközök és a gyógyszerek visszaszorítják az egész világon a tbc-t. Az ún. directly observed treatment short-course (DOTS) 6 hónap alatt minden gyógyszert szedő betegnél meghozza majd a gyógyulást. Tbc-szakemberek túlzottnak mondják a WHO jövendöléseit. A London School of Hygiene and Tropical Medicine epidemiológusa, Paul Fine szerint már 10 éve működik a DOTS. Jól is dolgozik, de nagyon nehéz ezzel a tömegeket, a tbc-ben szenvedőket megmozgatni. Most már 10 közül csak egyet kezelnek DOTS-sal. „Ha a tbc-s betegeket felére akarom csökkenteni, akkor 10 beteg közül 7-et kellene DOTS-sal kezelni, rengeteg alapítvány kellene ehhez." Az újságok túlzó hírei miatt a St. Mary's Hospital Medical Schoolból, a tbc molekuláris biológiájának a csúcskutatója, D. Joung megvált a WHO-tól, „nem jól dolgoztam, hogy visszaszorítsam a járványt, eljött az ideje, hogy valami történjék, mert az utolsó ellenszert 1961-ben fejlesztették ki, és ez csak részben védi meg az embert. A BCG vaccinárol lévén szó. Egy gyors gyógymódra van szükség és nem olyanra, melyhez 6 hónap szükséges. Ilyen újsághírek bizonyítják, hogy nem jól dolgoztam", mondotta Douglas Joung kutató. A WHO vezetősége csodálkozik, hogy olyan nagy indulatokat okoztak hírei. Sohasem állították, hogy a tbc problémája már meg van oldva, és a járvány felszámolóban van. „Nem állítottuk, hogy minden rendben van, csak hangoztattuk, hogy valamit tenni kellene."

Ribiczey Sándor dr.

Hasznos a tbc-sek kontaktjainak nagy számát leszűrni: kérdőíven alapuló áttekintés. Stoddart, H., Noah, N. (Department of Social Medicine, University of Bristol): BMJ, 1997, *315*, 651.

Két különálló tbc-s esemény során a szerzők 732 kontaktot azonosítottak és 524-et szűrtek meg. Amikor már több tbc-s beteget nem találtak, a szűrés kiértékelése végett Angliában és Walesben, a kollégák tapasztalatainak megszerzése érdekében kérdőíveket küldtek ki 155 körzetbe, az illetékes egészségügyi tisztségviselőknek. A kérdőívvel az előző három évben felfedezett azon új tbc-sekről gyűjtöttek adatokat, akiknek több mint 100 kontaktjuk volt.

Összesen 123-an (79%) válaszoltak, és 56 előfordulásról tudósítottak. West Midland és North Western régióiból kapták a leggyakoribb incidenciáról szóló adatokat (8, ill. 6), South Western és Northern egyet sem jelentett. Összesen 14 267 kontaktot azonosítottak, előfordulásként átlagban 255-öt. Egy felfedezett tbc-shez 1500, további négyhez 500–1000 közötti kontakt tartozott. Ötvenhárom új tbc-s környezetéből 11 720 kontaktot derítettek fel; nem kaptak részletes tájékoztatást 3 beteggel kapcsolatban. 44 tbc-st találtak 56 kiszűrt eset közül 18-nak a kontaktjai között (0,375%). A többi 106 (0,9%) kontakt chemoprophylaxisban részesült. Azon 39 kontaktnál, akikről részletes adatokat nyertek, a tbc. kifejlődése szignifikánsan összefüggött a tuberkulinpozitivitással.

A 100 vagy több kontakt leszűrését mint jelzőszámot megállapítani indokolt volt, mivel a körzetek 46%-a legalább egy előfordulást közölt. A tbc 0,375%-os felfedezési aránya kevesebb, mint a számos régebbi felméréskor talált 1%. Ez a nem megfelelő szűréssel magyarázható; csak a kenetpozitív betegekkel szoros kapcsolatban lévőket érdemes szűrni. Számos tbc-s a kontaktok között nem lett kiszűrve, mivel a nyomon követés nem volt megfelelő. A legtöbb beteget ugyanis a szűrés utáni első ellenőrzéskor fedezték fel. Gyakran magát a szűrési tesztet rosszul választják meg. A tuberkulinpróba lehet, hogy nem elég hatékony a tbc-sek kiemelésére, mégis a Mantoux-pozitív kontaktok között gyakoribbnak mutatkozott a betegség. Elképzelhető, hogy a tbc manapság kevésbé veszélyezteti a fertőző egyénekkel szoros érintkezésben lévőket, aminek oka a gazdaszervezetben, a mikroorganizmusban vagy a környezetben bekövetkező változásokban kereshető. Végül lehet, hogy a tbc-s előfordulások és a case index között nincs összefüggés, és az utóbbi csak az adott csoportra jellemző előfordulást mutatja. Ennek eldöntésére a molekuláris technika felhasználásával van mód.

A tömeges szűrés végzésének hasznossága és hatékonysága megkérdőjelezhető. A legfontosabb a közeli kontaktokat megtalálni és leszűrni. Ellen kell állni annak a nyomásnak, hogy nagy tömegeket vonjanak bele a szűrésbe. A közeli kontaktok szűrése mellett azonban a távoli kontaktokat is tájékoztatni tanácsos a betegségről és annak tüneteiről, hogy ezek fellépésekor jelentkezzenek. Ha a kontaktok tömeges szűrése folytatódik, őket és környezetüket ennek okáról fel kell világosítani. A helyi lebonyolításhoz az illetékes szervezetek informálása sem nélkülözhető. Nagyobb fokú tájékoztatásban szükséges részesíteni azon kontaktokat, akik nem kerültek kiemelésre. Azt eldönteni, hogy a tbc-ben megbetegedett kontakt folyamata a feltételezett fertőző forrással összefüggésbe hozható vagy véletlenségről van-e szó, molekuláris technika alkalmazásával lehetséges.

Barzó Pál dr.

Dermatológia, venerológia

Psoriasis. Stern, R. S. (Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Med. School, Dept. Dermatology, Boston): Lancet, 1997, *350*, 349.

A psoriasis (ps.) egy gyakori, idült gyulladásos bőrfolyamat, amely az európai népesség kb. 2%-át érinti. A klinikai tünetek és a betegség lefolyásának súlyossága egyénenként változik. Négy határozott pathologiai eltérés jellemzi a betegséget: gyulladás, az epidermis hyperproliferatiója, az epidermis érésének a megváltozása, capillarisok pathológiai eltérése.

A tünetes egyénben a capillarisokból polymorphonuclearis leukocyták (PMNL) migrálnak a hámba és az ún. spongiform pustulákat (Kogoj) vagy Munro-féle microabscessusokat hozzák létre. A tünetes bőrben sok a CD4+ és CD8+ T-lymphocyta, amelyek különböző gyulladást keltő cytokineket és lymphokineket produkálnak és ezek kóros epidermalis érést hoznak létre.

Típusos esetben a ps. határozott erythemás hámló plakkokat mutat, és ezek többnyire szimmetrikusak s érintik a hajas fejbőr, könyök, térd, hát és far területét, valamint a körmöket többek között. Elkülönítő kórisme szempontjából a seborrhoeás dermatitis, idült ekzema, korai T-sejtes lymphoma, pityriasis rubra pilaris, lichen planus, discoid lupus erythematosus stb. jönnek szóba. Típusos esetekben nem okoz gondot a pontos diagnózis felállítása.

A pozitív családi anamnézis kedvez a betegség megjelenésének. A tünetek megjelenését provokálhatja trauma (Koebner-tünet).

A klinikai tünetek nemegyszer egy gombostűfejnyi kis göbcsével jelentkeznek, és ezekben az esetekben streptococcus fertőzés triggereli a folyamatot, valószínűleg az immunrendszer superantigen stimulatiójának eredményeképpen. A ps.-os betegek kb. 15%-ában egy seronegativ gyulladásos arthritis van jelen, amelynek több klinikai vonása van a rheumatoid arthritissel. Fontos tudni, hogy a betegség exacerbál béta-blokkolók, lithium és interferon-alfa hatására. A pozitív családi anamnézis a legtöbb esetben a ps. korai (40 év előtti) jelentkezését jelenti. A korai jelentkezés esetében a Cw6 és DR7 specifikus HLA-antigének halmozott előfordulása látható.

A ps. kezelése sokoldalú. Sok lehetőséget kínál a helyi kezelés. A *helyi steroid készítmények* esetében figyelemmel kell lenni azok mellékhatásaira. Új hatású szer a helyi *Calcipotriol*, amely egy D-vitamin-analóg, s amely a keratocyták receptoraihoz kötődik. Immunmodulans hatású, és kb. egy közepes-erős steroid effectusának felel meg. – *Dithranol* a ps. therapia mérföldköve Európában, de a színező mellékhatása miatt az USA-ban nem kedvelt szer. Számos hatása közül fontos, hogy a növekedési faktornak a keratinocytákhoz való kötődését gátolja. – *Kátrány*, ma már nem használjuk a ritka eseteket kivéve. – *Napfény* hatásos, de az erős leégést kerülni kell. Az UV-spectrum közül az *UVB* különösen kedvező; az UVB pyrimidin dimereket képez és gátolja a DNA-synthesist. A széles sávú UVB mellett a keskeny sávú UVB (311 nm) kedvezőbb effectusú. –1974-ben került forgalomba a *PUVA* (Psoralen + UVA). Sok kedvező hatása mellett kedvezőtlen az, hogy: potens carcinogen hatású. – A *methotrexate* (MTX) szintén kifejezetten hatásos és főleg a ps.-os arthritisben eredményes. Az MTX a proliferatiót befolyásoló dihydrofolate reductase-t bénítja. – *Aromás retinoidok* (etretinat és acitretin) modulálják az epidermalis differenciálódást és az immunológiai hatást. – *Cyclosporin* kifejezetten javítja a ps.-os betegek állapotát.

A ps. mint idült folyamat a betegre nézve állandó terhet jelent és a kezelési költségek sem jelentéktelenek. Ugyanakkor a klinikus, szakorvos számára egy állandó kihívást jelent az, hogy a beteg a legkörültekintőbb módon legyen kezelve.

Schneider Imre dr.

Valaciclovir és famciclovir, két új gyógyszer varicella-zoster és herpes simplex infekciók kezelésére. – Itraconazol és terbinafin gombás körömfertőzésekben. Dover, J. S., Arndt, K. A. (Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston): JAMA, 1997, *277*, 1848.

Az 1980-as évek eleje óta az acyclovir volt a választandó gyógyszer herpes simplex és varicella zoster fertőzések esetén. Két nemrégen kifejlesztett antiviralis anyag, a valaciclovir és a famciclovir esetében a biohasznosulás jobb, az adagolás egyszerűbb, azonban az acyclovirhoz viszonyítva alkalmazásuk nem jár egyértelmű klinikai előnyökkel. A valaciclovir az acyclovir L-valil észtere, ami a szervezetben hidrolízis során gyorsan acyclovirrá alakul. A famciclovir a penciclovir előanyaga és az acyclovirhoz hasonlóan a viralis DNS-polimeráz gátlásával leállítja a nukleinsavszintézist. Ehhez azonban mindkét anyagnak monofoszfáttá kell alakulnia az emberinél sokkal gyorsabban működő viralis thymidin-kináz segítségével. Mind a valaciclovir, mind a famciclovir gyorsítja a lokális és általános tünetek javulását recidiváló herpes progenitalisban, azonban nincs egyértelmű adat arra, hogy jobban tolerálhatóak vagy hatékonyabbak lennének, mint az acyclovir. Herpes zoster esetében az új antiviralis szerek gyorsítják a gyógyulást, csökkentik az akut fájdalom időtartamát és az acyclovirnál némiképp jobban rövidítik a postherpeses neuralgia idejét, azonban ez utóbbi incidenciáját nem befolyásolják. A két új anyag antiviralis spektruma az acycloviréhoz hasonló, egyszerűbb adagolásuk azonban javíthatja a betegek compliance-át.

Az itraconazol és a terbinafin lipofil antimycoticumok, amelyek felhalmozódnak a keratintartalmú szövetekben. Az azolvegyületek széles spektrumú antibiotikumok, míg a terbinafin kevésbé hatékony a sarjadzó gombák ellen. A kezelés megkezdése után egy héttel mindkét anyag kimutatható a körmök distalis részében, és koncentrációjuk a terápia leállítása után még hónapokig meghaladja a dermatophytonok növekedését gátló szintet, ezért a griseofulvinnal szemben, az új anyagokkal lehetőség nyílik rövid idejű kezelésre is. A terbinafin 250 mg/nap adagban minimálisan 12 hétig adva hatékony kezelést jelent körömgombásodásban. A betegek 70%-ánál klinikai, 80%-ánál mycologiai gyógyulás észlelhető. A terápia befejezése után a betegek mintegy 15%-ánál jelentkezik recidíva, ekkor újabb 3 hónapos kezelés ajánlott. A terbinafinnal végzett lökéskezelés (500 mg/nap egy hétig havonta, 3 hónapon át) nem elég hatékony. Az itraconazol intermittáló adagolásban (2 × 200 mg/nap egy hé-

tig, 3–4 hónapon keresztül) ugyanolyan hatékony az onychomycosis kezelésében, mint a hasonló időtartamú, naponta 200 mg adagban végzett kúra. A klinikai gyógyulás 80%, a mycologiai 84% körüli. Megjegyzendő, hogy egy másik azolvegyülettel, a fluconazollal (150 mg/nap, max. 9 hónapig) végzett klinikai vizsgálatok 90% körüli gyógyulási arányról számolnak be. A gyógyszerek mellékhatásai ritkák, toxicitásuk alacsony. Az azolvegyületek esetében az interakciók jelentenek problémát, mivel a citokróm P450 gátlásával számos gyógyszer (erythromycin, cyclosporin, digoxin, phenytoin, kinidin stb.) szérumszintjét megemelik. Az itraconazol emelheti az oralis antidiabetikumok szérumszintjét is, és csökkentheti a kontraceptivumok hatékonyságát. A terbinafin affinitása kisebb a citokróm P450-hez, így az interakciók nem jelentősek.

Sebők Béla dr.

Figyelmeztetés napfürdőzés ellen az USA-ban. Meijer van Putten, J. B. Ned. Tijdschr. Geneesk., 1997, *141,* 1362.

Az American Academy of Dermatology kampányt indított a napfürdőzés ellen. Figyelmeztetnek, hogy óránként meghal egy ember melanomában. „Ne menj napfürdőzni", hirdeti az orvosegylet (JAMA, 1997, *277,* 1745–1746.). Darell Rigel professzor a New York Hospitalban egy kérdőívet összeállított a bőrrákra vonatkozóan, melyben a hajszín, szemszín, napozás utáni bőrszínváltozás, napozás utáni szeplők, foglalkozás és családban előforduló bőrrák szerepel. A feleletek utáni pontok számainak összege adja meg a kockázatot.

Ribiczey Sándor dr.

A napfürdőzés veszélyeire való figyelmeztetés. Meijer van Putten, J. B. Ned. Tijdschr. Geneesk., 1997, *141,* 1676.

Nemrégiben írtak (1997, 1362) az American Academy of Dermatology figyelmeztetéséről, hogy egyre több a malignus melanomák száma. A The New York Times aug. 6-án azt írja, hogy két atlantai dermatológus, dr. Robert Swelick és dr. Suephy Chen azt állítja, hogy nem szaporodik a malignus melanomák száma, hanem csak feltételezett a szaporodásuk, az orvosok a vékonyabbá lett bőrnél melanomát sejtenek, holott csak jóindulatú elváltozások. Ennek tulajdonítható, hogy 1935-ben 1500 amerikai közüli 1 eset, 1935-ben 1 : 250 eset és a nyolcvanas években 1 : 84 eset volt a szaporodás. A két atlantai dermatológus szerint sok pénzt áldoznak erre a féreértett elváltozásra. Műtétekkel távolítják el a vélt melanomákat, melyek sohasem fognak tovább nőni, és nem okoznak szóródást, de megnehezítik a biztosítást is. Az American Cancer Society szerint ebben az évben 40 300 új melanomát találtak, a kockázat tehát 1 : 75-re nőtt. Egy másik statisztika szerint évente 80 000 az új betegek száma. Prof. Darrell Rigel, a New York-i University School of Medicineről azon a véleményen van, hogy Swerlick és Chen kitartanak amellett, hogy a legkisebb elváltozás is eltávolítandó, mert kifejlődhetik belőlük a malignus melanoma. Rigel: „Nem várhatjuk meg, amíg kifejlődik belőlük a melanoma, holott ilyenkor az eltávolításuk most még egyszerű." Ez ellenvélemények nem támaszkodnak kísérleti alapra, nem számítják hozzájuk a csak epidermisre kiterjedő elváltozásokat. A figyelmeztető kampány eredménye mégis látható: az 5 éves túlélés ezeknél 90%-os, ez a gyors felkutatás és eltávolítás eredménye. Ugyanakkor nő a halálozások száma is, gyorsabban terjed, mint amilyen gyorsan a felismerés történik.

Ribiczey Sándor dr.

Anyagcsere-betegségek

Az elhízás aktuális terápiája. Wechsler, J. G. (Innere Abt., Krankenhaus der Barmherzigen Brüder München, Németország): Dtsch. med. Wschr., 1997, *122,* 1287.

Az elhízás Németországban is egyike a legfontosabb megoldásra váró problémáknak, aminek különböző mértékét a testtömegindex fejezi ki legjobban. A body-mass-index (BMI) normális körülmények között 20–25 kg/m^2, de már a 25–50-kg-os érték is elhízásnak számít, míg a 40 kg/m^2 feletti értéket masszív túlsúlynak kell tekinteni, és mindenképpen kezelni kell, hiszen következményei ismertek. Az elhízással kapcsolatos kiadások összegét az NSZK-ban mintegy 120 milliárd márkára becsülik, mivel legenyhébb mértékével együtt a lakosság 40%-át érinti és 18%-ban pedig túlsúlyos. Az életvitel és terápia szempontjából az elhízottaknak két típusa különböztethető meg: az abdominális forma rizikója feltétlenül nagyobb azokkal szemben, ahol a zsír a csípőtájra rakódik le (gynoid típus).

A terápia enyhébb esetekben is indokolt, ha egyéb szervek betegségeivel együtt fordul elő: artériás hypertonia, cukorbetegség, hyperlipoproteinaemiák, hyperuricaemia, epekövesség, a vénák betegségei, szívelégtelenség, degeneratív ízületi betegségek stb.

A diétás terápia alapja negatív energiamérleg biztosítása csökkent kalóriafelvétellel, fokozott -leadással együtt. Ez legegyszerűbben 1000–1500 kg kalóriás vegyes étrenddel biztosítható, aminek 50–55%-a szénhidrát, 30–35%-a zsír és 15–20%-a esszenciális aminosavakat tartalmazó fehérje, legalább két és fél liter napi folyadékmennyiséggel együtt. 1000 kg kalóriás étrendet azért nem javasolnak, mivel a fehérje, vitamin, ásványi sók és nyomelemek hiányzó bevitelével jár együtt. Ha mégis szükséges lenne, akkor legalább 50 g fehérjét, 90 g szénhidrátot és 7 g linolsavat kell tartalmaznia, megfelelő mennyiségű ásványianyag-, vitamin- és nyomelempótlással. A teljes koplaltatást már nem végzik, mivel nagy fehérjevesztéssel jár, aminek még több mellékhatása és szövődménye van.

Az ulmi belgyógyászati klinikán olyan étrendet fejlesztettek ki, ami 50 g biológiailag nagy értékű fehérjét, 40–50 g szénhidrátot és kb. 10 g esszenciális zsírsavat tartalmaz, amivel négy hét alatt 10–12 kg-os testsúlycsökkenést tudtak biztosítani, aminek 80%-a zsírveszteség és a fehérjevesztés egészen minimális. Bizonyos fokú glikogén- és vízvesztés ugyan elkerülhetetlen, jóllehet a kúra befejezése után ez gyorsan pótlódik. A kúra alatt, rendszeres orvosi, diétás és pszichoszociális ellenőrzés, valamint vezetés alatt nincs szövődmény, csak a fázékonyság elkerülhetetlen. Az ortosztatikus vérnyomáscsökkenés megfelelő mennyiségű folyadékkal elkerülhető, jóllehet tanácsos az anti-

hipertenzív kezelés megszakítása, fokozott elektrolit- és folyadékpótlással együtt. Húgysavretenció ketoacidosissal járhat együtt, ami megfelelő folyadékmennyiséggel szintén megelőzhető. Uricostaticus kezelésre ritkán van szükség, és uricosuriás terápia vesekőképződés veszélye miatt kontraindikált; diabetes mellitusban az insulin mennyiségét az étrendhez kell igazítani. Ez a módosított koplalás elsősorban nagy rizikójú betegek számára ajánlatos, ahol az elhízáson kívül egyéb betegség is fennáll. Ismét hangsúlyozza, hogy milyen fontos a beteg pszichés vezetése. Ilyen „gyors effektusú" testsúlycsökkentésre főleg akkor van szükség, ha szelektív sebészeti beavatkozások elkerülhetetlenek (pl. cholecystectomia, csípőízületi protézis beültetése, szívműtét stb.).

Az elhízott betegek psychodinamicája lényegében nem különbözik normális testsúlyú kortársaikétól, a túlsúly viszont reaktív depressziót képes kiváltani, különösen akkor, ha a fogyókúra sikertelen, ami rendszerint azért következik be, mert a beteg túl magas követelményt támaszt magával szemben. A lényeg hajlékony magatartás, szénhidrátdús étrenddel, ami az éhségérzetet csökkenti. Optimális diétás program (Optifast-program) ambulanter is keresztülvihető, akár csoportterápia keretében, aminek napi 800 kcal a lényege 3 hónapon keresztül; az eredmények kitűnőek, hiszen az átlagos testsúlycsökkenés nőknél 22 kg, férfiaknál 28 kg hat hónap alatt. A „Committee to Develop Criteria for Evaluating the Outcomes of Approaches to Prevent and Treat Obesity of the Institute of Medicine" kritériumai szerint az eredmények 3–5 év elteltével 60–70%-osak. A táplálkozásterápia összekapcsolódik a magatartásterápiával, célja a beteg felvilágosítása a különböző tápanyagok zsír- és szénhidráttartalmáról.

Régóta tudják, hogy az elhízás jórészt mozgáshiánnyal függ össze, ezért olyan edzésprogramra van szükség, ami a depó-zsírt fokozottan mobilizálja, amellett a fehérjevesztés minimális. Általában mérsékelt megerőltetéssel járó testmozgásra van szükség: gyaloglás (7 km), kerékpározás (ergométeren is) és úszás.

Az elhízás multifaktoriális kórkép, ami akkor is érvényes, ha keletkezésében genetikus faktoroknak 30–50%-os szerepe van. A gyógyszerek közül az USA-ban törzskönyvezett Dexfenfluramin, mint serotonin-antagonista és serotonin-reuptake gátló anyag fokozza a hypothalamusban a serotoninkoncentrációt, ami teltségérzéssel jár együtt, így csökkenti az energiabevitelt. Átlagosan 8 kg-os súlycsökkenést biztosít egy év alatt, aminek 90%-a az első három hónapban érhető el. Mellékhatásai miatt (pulmonalis hypertonia és szívbillentyű-elváltozások) azonban forgalmazását megszüntették. Pajzsmirigyhormonok euthyreoid betegekben kontraindikáltak, és ismert mellékhatásai miatt Amphetamin sem javasolt. Sibutramin és Orlistat jelenleg klinikai vizsgálatok tárgya. Előbbi serotonin és noradrenalin-re-uptake-gátló, járulékos termogenetikus effektussal, ami a β_2-receptorokon keresztül érvényesül. Az Orlistat lipase-inhibitor, kb. 30%-kal csökkenti a vékonybélből a zsírok felszívódását. Gyógyszeres beavatkozás rendszerint akkor szükséges, ha a BMI 30 kg/m^2 felett van, és az egyéb kezelés eredménytelen.

A teljesség kedvéért a szerző sorra veszi a különböző sebészeti beavatkozásokat, melyeket állatkísérlet után embereken is kipróbáltak. Különböző implantátumokkal átlagosan 10 kg-os fogyás érhető el négy hónap alatt, jóllehet költséges beavatkozásokról van szó, nem elhanyagolható mellékhatásokkal, sőt halálesetekkel. Pl. ballonimplantáció a gyomorba, jejunoilealis bypass, gastric-bypass, biliopankreatikus-bypass, vagotomia és horribile dictu gastrectomia, valamint az állkapcsok összedrótozása, ami az étkezést megnehezíti. Mindezek etikai szempontok miatt sem javasoltak.

Idült betegségről van szó, aminek nagyfokú a morbiditása és a mortalitása. Interdiszciplináris együttműködés keretében hosszú tartamú kezelés a legeredményesebb, amiben az orvoson kívül szerepe van a pszichológusnak, a diétás szakembernek. Lényeges az együttműködés a beteggel, ami csoportterápia keretében a legeredményesebb.

Bán András dr.

A primer köszvény epidemiológiája, gyakorisága és jellegzetességei. Peichl, P. (II. Med. Abt. Rheumatol. Osteol., Kaiser-Franz-Josef Spital, Wien) Wien. Med. Wschr., 1997, *16*, 370.

A purinanyagcsere örökletes zavarának, a primer köszvénynek (PK) előterében a hyperuricaemia áll, de gyakori a társuló szénhidrát- és zsíranyagcsere-zavar is, vagyis a betegségnek II típusú diabetessel, hyperlipoproteinaemiával, valamint hypertoniával való együttes megjelenése. Az örökletesség ellenére ez ideig chromosomaeltérést nem észleltek.

A PK gyakorisága a fejlett nyugati államokban 3/1000, a férfiak 80–90%-os dominanciájával. A betegség kezdete leggyakrabban az 5. évtizedre esik. A népesség szociális viszonyainak megváltozása miatt nem igaz az a tétel, hogy a PK a jólét betegsége.

A Framinghamben végzett vizsgálatok 12 éves követés során az 55 éves kort megért személyek 1,5%-ában legalább egy köszvényes rohamot észleltek. Az európai gyakoriság 2,5–2,8%, 1970-ben az 1948. évinek a 17-szerese, férfiakon 20-szorosa volt. Ugyanezen időszak alatt az ízületi gyulladások okai között a PK 5-ről 50%-ra, nőkön csak 8%-ra növekedett, s az 1980-90-es években ismét megkettőződött.

A PK nemek közötti egyenlőtlen megoszlása már az ókorban ismert volt. Napjaink amerikai átlagnépességében a PK gyakoriságát férfiakon 2,8, nőkön 0,4%-ra becsülik. Latens genetikai és környezeti tényezők együttes szerepét valószínűsíti, hogy pl. a polinéziai népességben az európai bevándorlók megjelenése előtt a betegség ismeretlen volt, napjainkban viszont maori férfiakon a manifeszt kórkép 10, nőkön 1,8% gyakoriságú. Fehér bőrű új-zélandiakon a PK előfordulása csupán az előbbi számadatok $^1/_4$-ét teszi ki, vagyis az európai átlagnak felel meg. A Hawaiin élő, az óhazaiaknál kövérebb japánok megbetegedési rátája is magas, Afrika fekete népességében viszont a betegség nem fordul elő.

A PK és az alkohol közötti összefüggést valószínűsíti, hogy egyes afrikai országokban, vendégmunkásokon a betegség előfordul. Nyugat-Európában viszont a PK-betegeknek csak 37%-a alkoholista. A nemi különbségek a fekete bőrű népességre vonatkozóan is igazak.

A PK és hyperuricaemia hajlamosító tényezői között az alkoholfo-

gyasztás és elhízás mellett a fizikai inaktivitás is szerepet játszik. Ismert számos gyógyszer: fájdalomcsillapítók, salycil, diuretikumok, cytostaticus szerek hyperuricaemiát okozó hatása, részben a húgysav renalis kiválasztásának gátlása, részben a fokozott sejtleépítés következtében.

Epidemiológiai vizsgálatok szerint hypothyreoticus nőkön az akut köszvényes arthritis 25, férfiakon 12% gyakoriságú. A jelenség magyarázata, hogy a pajzsmirigy-stimuláló hormon szabályozza a húgysavanyagcserét.

A hypertonia – a gyakori saluretikus kezelés következtében – a szekunder köszvény rizikófaktora. A kiváltó okok sorából nem hagyható ki az évszaktól független időjárásváltozás, s mivel ez évszakonként eltérő gyakoriságú, a PK-roham tavaszi csúcsának egyik magyarázata.

Holländer Erzsébet dr.

Az arthritis urica klinikuma és diagnosisa. Pietschmann, P. (Klin. Abt. Rheumatol. Univ. Inn. Med. III., Wien) Wien. Med. Wschr., 1997, *16*, 375.

A primer és szekunder köszvény az arthritis urica (AU) mellett urát nephropathiában manifesztálódik. A többségben 40–60 év közötti férfiakat, valamint menopausa utáni nőket érintő betegség társuló kórképei a diabetes, hyperlipidaemia, hypertonia és alkoholizmus. Negatív asszociációt figyeltek meg a krónikus polyarthritissel. Az AU stádiumai: tünetmentes hyperuricaemia, akut köszvényes roham, tünetmentes szak és tophusos köszvény.

A hyperuricaemiás betegek többsége élete végéig tünetmentes marad. A panaszok megjelenése és a se. húgysavszint között egyenes összefüggés észlelhető.

Az akut AU legtöbbször a hajnali órákban jelentkezik, bármely ízületben előfordul, leggyakrabban az öregujj alapízületében. Utóbbit követi a többi alsó végtagi ízület, gerinc, felső végtag, csípő, temporomandibularis és sacroiliacalis ízület megbetegedése. Az AU 90%-ban monoarticularis, tartama néhány óra, de súlyos esetben több hét is lehet. Kiváltó oka alkohol-, excesszív purin fogyasztás, sérülés, műtét, vérzés, infekció, rtg-besugárzás és gyógyszer.

A tünetmentes vagy interkritikus szak (első és második roham közötti idő) általában 6–24 hónap, de akár több év is lehet.

A krónikus köszvényt tophusok (fülön, ujjak, bursa olecrani felett) jellemzik. Megfigyeltek tophust a szívizomzatban, szívbillentyűkön, szemben, gégében is. A tophusok megjelenésekor urát nephropathia is bizonyítható az esetek nagyobb részében. Napjainkban e súlyos kórforma ritkább lett.

A diagnosist a típusos gyulladásos tünetek, klinikai és laboratóriumi eltérések (leukocytosis, CRP és alfa-2-globulin szaporulat) biztosítják. A se. húgysav többnyire, de nem kötelezően emelkedett. A biztos kórismét a synovialis folyadék polarizált fényben kettősen fénytörő, intracellularis urátkristályai jelentik. Köszvénygyanú esetén indokolt a vizeletüledék és 24 órás húgysavürítés vizsgálata is. Krónikus formában fentieket rtg- és hisztopatológiai vizsgálat egészítheti ki.

A differenciáldiagnózisban a köszvényt a gennyes, reaktív, aktivált arthritistől és a chondrocalcinosistól szükséges elkülöníteni.

[Ref.: Az akut köszvényes arthritis kórismézét támogatja az ex juvantibus colchicin kezelésre bekövetkező gyors javulás is. A colchicin – a sarcoidosist kísérő arthropathia kivételével – egyéb akut arthritisekben hatástalan.]

Holländer Erzsébet dr.

U. K. Prospective Diabetes Study 27 – A plasma lipidek és lipoproteinek viselkedése NIDDM diagnózisakor kor és nem szerint. – U. K. Prospective Diabetes Study Group, Manley, S. E. (UKPDS Study Group, Diab. Res. Labor., Radcliffe Infirmary, Woodstock Road, Oxford OX2 6HE, United Kingdom): Diabetes Care, 1997, *20*, 1683.

A következő évekre véget érő angliai tanulmány szerzői jelen közleményükben azt vizsgálták, hogy nem és életkor szerint az NIDDM diagnózisának felállításakor van-e valamilyen különbség a lipidkoncentrációkban. Ennek azért van jelentősége, mert a dyslipidaemia fokozott cardiovascularis kockázati tényezőt jelent mindkét nemű NIDDM-betegekben. Nem diabeteses nagyszámú kontrollhoz viszonyítva a szerzők megvizsgálták az NIDDM diagnózisának felállításakor 25–65 év közötti 2139 férfi és 1574 nő lipidkoncentrációjának viselkedését. 3730, zömmel fehér bőrű beteg vizsgálatára került sor, akiknek 40%-a egyidejűleg hypertoniás is volt. Miután 17 beteg közülük lipidcsökkentő kezelésben részesült, így jött ki összesen a 3713 beteg. Klinikai jellemzőiket illetően a nők átlagosan 1 évvel voltak idősebbek, BMI, derékcsípő hányados, az éhomi vércukor, a HbA_{1c}, az éhomi plasma insulinszint, továbbá a systolés és diastolés vérnyomásértékek tekintetében significans volt a különbség „kárukra".

A részletes plasmalipid-vizsgálatok eredményei alapján az átlagos összkoleszterin és az LDL-koleszterinszint a diagnózis felállításakor a nőkben significansan magasabb volt, mint a férfiakban. A trigliceridszintben a nemek között nem volt különbség, a HDL-koleszterin viszont magasabb volt a nőkben, mint a férfiakban. Ez az arány tükröződött a nem diabeteses kontrollok között is, ugyancsak a nők javára.

Ha öt évenkénti bontásban vizsgálták a lipidek viselkedését, azt találták, hogy a férfiakban 50 éves korukig a lipidértékek növekedtek, utána a HDL-koleszterin kivételével significansan csökkentek. Ugyanezen adatok a nőkre vonatkoztatva fordított értékeket mutattak, 50 éven felül significansan emelkedtek (ez a növekedés kisebb mértékben ugyan, de a HDL-koleszterinre vonatkozóan is hasonló volt).

A vizsgálatok szerint a dyslipidaemia az NIDDM diagnózisának felállításakor jóval kifejezettebb volt a nőkben, mint a férfiakban, és ez a tény magyarázhatja a diabeteses nők fokozottabb cardiovascularis kockázatát.

Iványi János dr.

Dietétika

Kalciumszupplementáció hatása a csontsűrűségre szoptatás alatt és elválasztás után. Heidi, J. és mtsai (University of Cincinnati College of Medicine, 231 Bethesda Ave., Cincinnati, OH 45267–0541.): N. Engl. J. Med., 1997, *337*, 523.

A szoptatós anyáknak az anyatejjel kiválasztott kalcium pótlására általános szokás 400 mg plusz kalcium ajánlása. A szerzők arra kerestek választ, hogy a kalciumszupplementáció mennyire befolyásolja a szoptatás alatti és a szoptatás utáni ásványianyag-veszteséget a csontokban.

Kettős vak vizsgálatokban, évek szerint (20–25, 26–30, 31–35 és 36 vagy több) randomizált csoportokban, a szoptató nők napi 2 × 500 mg kalciumot (kalcium-karbonát formájában) vagy placebóként laktózt kaptak.

A szoptatás időszakában multivitamint szedtek, amely vasat és 400 NE D-vitamint is tartalmazott. A csontok ásványianyag-tartalmát az egész test csonttömegben, a lumbalis 2–4. csigolyákban és a radiusban mérték.

Megállapították, hogy a csontsűrűség a lumbalis csigolyatestekben szignifikánsan nagyobb veszteséget mutat a szoptató nőknél, mint a nem szoptatók esetében. Az ágyéki csigolyákban a szülés után az első 3 hónapban jelentősen csökkent az ásványianyag-koncentráció, és ez csak csekély mértékben változik a szülés utáni hatodik hónapig.

A kalciumszupplementáció pozitív hatású volt az ágyéki csigolyatestek ásványianyag-denzitására a nem szoptató nőknél, a szoptató nőknél azonban nem találtak szignifikáns emelkedést.

22 szoptató nőnél, akiknél a menses a 6. hónapban visszatért, kisebb volt a csigolyatestekben az ásványianyag-veszteség, mint a 65 szoptató amenorrhoeás nő esetében. A kalciumszupplementáció nem befolyásolta a menstruációs státust a szoptató anyáknál.

A kalciumkoncentráció az anyatejben szignifikánsan csökkent, mind a kalciumot, mind a placebót szedő csoportban. Nem találtak különbséget az anyatejben a két csoport összehasonlítása során.

Elválasztás után szignifikánsan megnőtt a denzitás a lumbalis csigolyatestekben mind a szoptató, mind a nem szoptató anyáknál, függetlenül a kalciumszupplementációtól.

A kalciumszupplementáció csekély hatását a csontveszteségre azzal magyarázzák, hogy egyéb tényezők játszanak szerepet a szoptatás alatt. Ezek között fontos szerep juthat a petefészek működésének, bizonyítja ezt, hogy kisebb a veszteség azoknál a nőknél, akiknél a menses előbb jelentkezik, mint az amenorrhoea esetében. Szerepet tulajdonítanak továbbá a parathyreoid hormonnak, amely ugyancsak befolyásolhatja a csontveszteséget szoptatás alatt.

Az elválasztás utáni csontsűrűségnövekedést a kalciumfelszívódás és a renális retenció fokozódásával magyarázzák.

Összefoglalva: megállapítják, hogy a kalciumszupplementáció szoptatás alatt nem védi ki a csontveszteséget, és az elválasztás után csak csekély mértékben növeli a csont sűrűségét.

Rigó János dr.

„Tűz" alatt állnak a vitaminkészítmények. Meijer van Putten, J. B. Ned. Tijdschr. Geneesk., 1997, *141,* 1832.

Nagy-Britanniában a vitaminok és kiegészítéseik az élelmiszerek kategóriájába tartoznak, ezért szabadon kerülnek árusításba. Július végén határozott a földművelés, halászat és táplálkozás minisztériuma, hogy a túlzott vitaminadagolás perifériás idegbajhoz vezethet, ezentúl csak kisebb adagok (10 mg-ig) adhatók ki a pultokon, és nagyobb adagok csak receptre adhatók. Ez a korlátozás szükséges, mert sokan rendszeresen nagyobb adagokat vesznek be, és ez perifériás idegbetegséghez vezethet (The Independent, július 23.). A vitamingyártók között a hír megütközést keltett (The Independent on Sunday, augusztus 31.). Azzal gyanúsítják a kormányzatot, hogy így a kabinet a polgárok védelmében tetszeleg. A vitamingyártók attól is tartanak, hogy a B_6-vitamin elleni támadás csak előfutára a gyógyfüvek és ételkiegészítők elleni tevékenységnek. A földművelés, halászat és élelmezés minisztériuma szerint a B_6-vitaminra kiszabott korlátozásra szükség volt a kirívó excesszusok miatt.

A brit szupermarketekben 40 mg-os B_6-vitamin kapható a legjobb tudományos indokolással és az egészségügyi boltokban 200 mg-os adagokban is. Nőknél az ajánlott napi adag 1,6 mg, férfiaknál 1,4 mg. Jeff Rooker, az élelmiszerek államtitkára szerint a legjobb tudományos ismeretek miatt történt a hivatalos beavatkozás.

A B_6-vitamin az emberi táplálék fontos része, de, mint egyebek, túl nagy menynyiségben ártalmas is lehet. A vitamingyártól származó felvilágosítás szerint javasolt a vitaminszedés nagy adagokban premenstruális syndrománál, acnénál és sarlósejtes anaemiáknál, akár 100 vagy 200 mg-os mennyiségben is. Közben máshonnan jövő támadás alatt is állnak a vitamingyárosok. A Food Commission, mely egy független orgánum, írja, hogy kifogás alá esnek bizonyos pilulák és cseppek, melyek segítenének több komoly betegségnél, maláriánál, dengue láznál, herpesnél és övsömörnél. Helyettesítő szerekkel nem lehet megelőzni, kezelni betegségeket, hacsak nincsen bizonyítva a gyógyerejük.

Ribiczey Sándor dr.

Urológia

In situ hererák prevalenciája 207 oligozoospermiás férfiban: herebiopsiák prospectiv tanulmányozása. Giwercman, A. és mtsai (University Dept. of Growth and Reproduction, Rigshospitalet, Section 5064, DK 2100 Koppenhága, Dánia): BMJ, 1997, *315,* 989.

Az in situ hererákot preinvazív laesiónak tartják mindenfajta típusú daganat esetében – kivéve a spermatocytás seminomát. Nem csekély számú irodalmi adat alapján elterjedt nézet, hogy a férfiinfertilitás kockázati tényezőt jelent az in situ hererák tekintetében. Ezt a feltételezést azon biopsiás anyag retrospectiv vizsgálata alapozta meg, amelyet infertilis férfiak heterogén összetételű csoportjából (obstructiv azoospermia, Sertoli cell only és Klinefelter-szindróma) nyertek. Így sokan ajánlották infertilis férfiak esetében a herebiopsziát az in situ rákos elváltozások felfedésére. A biopsziák elvégzése előtt azonban szükséges volt meghatározni, hogy valójában mi jelenti ezt a megnövekedett rizikót és mekkora lehet ennek nagyságrendje. Azok a vizsgálatok, amelyek egyoldali heretumor esetén a másik oldali in situ elváltozást vizsgálták, azt jelezték, hogy az oligozoospermia, hereatrophia és a here leszállási zavarai jelentik ezt a megnövekedett rizikót.

Az ismertetett prospectiv tanulmány az in situ hererák szűrésére irányult infertilis férfiakon. 1986–1993 között 207 infertilis férfi bilateralis herebiopsiáját végezték el Koppenhága 3 urológiai osztályán. Olyanok jöttek számításba, akiknél a sperma denzitása 10 vagy 20 millió/ml alatt volt a megelőző 2 évben, és történetükben kryptorchizmus vagy egy vagy mindkét here atrophiája szerepelt (volumen 15 cm^3-nél kisebb). Anyagukban egyetlen esetben sem találtak carcinoma in situt. A hasonló korú és születésű dán lakosság rizikófaktora e tekintetben 0,8 a dán rákregiszter szerint. Így az itt tanulmányozott populáció rizikófaktora megfelel a várakozásoknak.

Az ismertetett vizsgálatok alapján revízió tárgyát képezi az a nézet, hogy alacsony spermaszám esetén ajánlatos a herebiopsia, az esetleges in situ elváltozás felfedésére. Enyhe oligozoospermia még kryptorchizmus vagy hereatrophia esetén sem növelte a rizikót. Nem tudni azonban, hogy súlyos oligozoospermia kifejezett hereatrophia szabálytalan echoképpel nem növeli-e ezt a veszélyt. Ezt eldöntendő, az infertilis férfiak ilyen subpopulatióját kívánják majd vizsgálni egy prospectiv tanulmány keretében.

[Ref.: a here in situ carcinomájának kérdése nemcsak andrológiai, hanem általános érdeklődés tárgya is, amennyiben primer csírasejtes hererákok esetén az ellenkező oldali herében is előfordulhat az esetek maximálisan 5%-ában. Ezért joggal merülhet fel a kérdés, hogy szükséges-e a másik oldal biopsiája egyoldali heretumor esetén. Herr és Sheinfeld összefoglaló cikke igen alaposan foglalkozik ezzel a J. of Urology ez évi októberi számában (158, 1331–1334.), amelyben áttekinti az 1972 óta megjelent idevonatkozó irodalmat. Ennek alapján az a vélemény alakult ki, hogy egyoldali heretumor esetén szükségtelen a másik oldali here rutinszerű biopsiája fizikai és emotionalis konzekvenciája miatt. A beteg felvilágosítása, követése alternatívája az interventiónak abban a csekély számú populációban, amely kétoldali tumor veszélyének van kitéve. Az aszinkron második primer daganat jól felismerhető és gyógyítható a jelenlegi kezelési módszerekkel.]

Scultéty Sándor dr.

Hibernoma a scrotumban. Sayrak, H. és mtsai (Departments of Pathology and Surgery, SSK Goztepe Training Hospital, and Department of Dermatology, PTT Hospital, Istambul, Turkey): British J. of Urology, 1997, *80*, 679.

59 éves férfi 4 évvel korábban kb. fél cm átmérőjű duzzanatot vett észre a scrotumában jobboldalt. Nem fájt, nem törődött vele, de fokozatosan 5 ×6 cm nagyságra növekedett. Fizikálisan a herezacskó alsó-hátsó részén jobboldalt egy elmozdítható, puha és fájdalmatlan daganatszerű képződményt találtak. A szisztémás, a radiológiai és a laboratóriumi vizsgálatok nem mutattak eltérést. A képletet lipomának vélték, és a scrotumot helyi érzéstelenítésben feltárták. A tumor a subcutan zsírszövetben helyezkedett el, a tunicával nem kapaszkodott össze, épen el lehetett távolítani.

Makroszkóposan az anyag 5 × 6 cm nagyságú, körülhatárolt, halványbarna színű, puha tapintatú, vékony átlátszó membránnal körülvett képződmény. A metszete homogén, lobuláris szerkezetű. Szövettanilag a tumorsejtek lebenyes csoportokban helyezkednek el, az eosinophil cytoplasmájuk granularis vagy multivakuólás szerkezetet mutat. A barna zsírsejtek között elszórtan univakuólás zsírsejtek láthatók. Atypusos sejteket vagy lipoblastokat nem találtak. Diagnózis: Hibernoma.

5 év múlva a férfi egészséges, recidívát nem észleltek.

A hibernoma főleg a felnőtt korban előforduló, igen ritka, barna zsír eredetű jóindulatú daganat. Az 1993-ig közölt 105 eset legtöbbje olyan helyen fordult elő, ahol nomálisan is barna zsírmaradványok találhatók: a scapularis-interscapularis régiókban, a mellkasfalban és a hónaljakban. A barna zsírszövetnek fontos élettani szerepe van az újszülöttkorban. Mennyisége az évek folyamán csökken, de nyomai maradnak vissza a fehér zsírszövetben főleg a tarkón, az axillákban és a mediastinumban. Nagyon elvétve hibernoma fejlődhet ki ott is, ahol normálisan nincs barna zsírszövet.

[Ref.: Kétféle zsírszövetet ismerünk: A fehér zsírszövet feladata az energia tárolása, a mitochondriumban igen gazdag, bőven erezett és beidegzett barna zsírszöveté a hőtermelés. Az utóbbi a téli álmot alvó állatok életében (hibernus = téli) és az újszülöttnek a hideg környezethez történő alkalmazkodásában mint „kémiai kályha" tölt be fontos szerepet: hőtermelés didergés nélkül.

A mitochondriumok membránszerkezetében protongradiens jön létre, amely energia az ADP-t ATP-vé alakítja. Az energia minimális hőveszteséggel az ATP molekulában tárolódik.

A barna zsírszövet mitochondriumainak jellegzetessége a thermogenin átkapcsoló protein, amely az oxidatív anyagcserét az energiaigényről, az energiahordozó ATP szintéziséről rövidzárlattal a hőtermelésre váltja át.

IRODALOM: *Hamann, A. és mtsai: Durch Dick und Dünn: Neue Erkentnisse der Adipositasforschung. DMW, 1995,* 120, *971.]*

Kollár Lajos dr.

Az ejaculatum megváltozása utazókon, mint Schistosoma haematobium fertőzés tünete. McKenna, G., Schousboe, M., Paltridge, G. (Sexual Health Centre, Canterbury Health, Private Bag 4710, Christchurch, Új-Zéland): BMJ, 1997, *315*, 1000.

A szerzők az új-zélandi Christchurch STD Klinikájának anyagából 7 esetet ismertetnek. A betegek Schistosoma haematobium (SH) fertőzésben szenvedtek, mindannyian afrikai utazás során kapták a fertőzést.

A klinikai tünetek között jellegzetes volt az ejaculatum makroszkópos paramétereinek változása. 2–4 beteg az ejaculatum sárgás elszíneződését észlelte, két beteg az ejaculatum volumenének csökkenését regisztrálta, két beteg az ejaculatum felhígulását (vízszerű ejaculatum), a viszkozitás csökkenését figyelte meg. A spermavizsgálat nem mutatott változást a sejtszámban és a motilitásban. Nem fordult elő haematospermia. A betegek beszámoltak még heretáji fájdalomról és urethritisre utaló húgycsőégésről. A prostata tapintási lelete nem mutatott kóros elváltozást. Az ejaculatumban a mikroszkópos vizsgálat megnövekedett számú polymorphogranulocytát és az SH petéjét mutatta még ki, melynek fénymikroszkópos képe ovális alakú, ún. kerek sejt, mérete többszöröse az ejaculatumban egyébként látható kerek sejteknek.

A szerzők jellegzetesnek és figyelmet keltőnek tartják az ondó minőségében beálló változásokat, melyeket SH fertőzésben észleltek. A szakirodalomban viszonylag kevés információt találtak; spanyol szerzők több esetben haematospermiát és prostatitist figyeltek meg.

A szerzők felhívják a figyelmet arra, hogy SH endemiás területről visszatérő utazók esetében gondolni kell az ismertetett kórképre. Érdemes megjegyezni, hogy a cikkben szereplő betegek mindannyian Maliban jártak, és a Malawi-tóban fürödtek.

[Ref.: Számos mikroorganizmusról tudjuk, hogy a genitalis traktusban asymptomaticus vagy symptomaticus gyulladást okozhat. Fontos tudnivaló, hogy az **SH is okozhat** *ilyen gyulladást; sőt az is előfordulhat, hogy az ismert húgyszervi tünetek „helyett" prostatovesiculitises tünetek állnak előtérben.]*

Corradi Gyula dr.

Andrológia

Mi lesz veled andrológia? Fortschritte d. Medizin, 1997, *115*, 30. sz. 27.

A folyóirat e számának a súlypontja az andrológia, nevezetesen az, hogy a modern technológia és a beteg (pár) pszichés támogatása konkurál egymással, holott az együttműködés ma is elengedhetetlen. Ezt emeli ki a cikksorozatot bevezető *Schirren* prof. Ezzel kapcsolatban hangsúlyozza, hogy az újabb módszereket alkalmazó andrológusnak legyen annyi pszichológiai képzettsége is, hogy ne kelljen rutinszerűen pszichológust is bevonni a kezelésbe.

Az ivarérett korú férfiak 1–2%-a szenved merevedési zavarban, és ez nem kevés. *Köhler* és *Vogt* kiemelik, hogy az erectio kiváltásában ideg-, ér- és izomstruktúrák mellett hormonális, neuroendocrin és neurokémiai komponensek is szerepet játszanak. Ha csak ezen komponensek egyikének is zavart a működése, elmaradhat a kívánt merevedés. Mivel pedig az erectioképesség potenciát, hatalmat, képességet is jelent, ami minden egyes nemi aktuskor bizonyítandó, elmaradását legtöbben kudarcnak élik át, ami negatívan hat az egész emberre, személyiségére. Ezért fontos e kérdéssel foglalkozni. Annak ellenére, hogy ma már mind többet tudunk azokról a szervi elváltozásokról, amik gátolhatják a merevedés bekövetkezését, biztos, hogy legtöbb esetben a zavar pszichés természetű akkor is, ha egy-egy „lelet" kóros értéket mutat. Azt sem kell figyelmen kívül hagyni, miszerint épp a kudarcélmény miatt pszichésen fixálódhat az ún. szervi eredetű zavar is. Ezért igen fontos, hogy a gyakorlatban individuálisan mérlegeljük, hogy milyen vizsgálatot végezzünk, és ennek alapján milyen kezelést ajánljunk. Ebben ma is kiemelkedő jelentőségű az anamnézis!

A szerzők felsorolják a lehetséges szervi okokat és rizikótényezőnek minősülő alapbetegségeket. Ezek közül talán nem felesleges néhány kevésbé közismertet nevesíteni: hypertonia, Parkinson-kór, sclerosis multiplex, alkoholizmus, a nemi szervek baleset okozta sérülése, gyulladása és alakváltozása, gyógyszerek és drogok mellékhatása.

A pszichés eredet oka lehet a partnerek közötti kapcsolat lazulása, a közösülés gyakoriságát vagy a penis méretét illető tévhit, a legkülönbözőbb – főleg a kudarctól való – félelem, elhidegülés, egymás általános meg nem értése.

A vizsgálat alapja a jó és részletes anamnézis. Ennek az alapján döntendő el a labor- és műszeres vizsgálat szükségessége. Noninvazív módszerek is léteznek, így az éjjeli erectio fennállását igazolhatja az erectiometer, és erotikus filmek nézése közben regisztrálható a reakció. A SKAT-teszt (prostaglandin inj. a penisbe) alkalmas a vérellátási zavar kizárására.

A kezelés legyen oki. Így hormonpótlásra csak akkor van szükség, ha alacsony a hormontermelés. Mindig fontos a pszichés életvezetési tanácsadás. Aphrodisiacum (30 mg/die Yohimbin) szervi eredet esetén is segíthet, ezért érdemes az invazív kezelés (műtét) előtt megkísérelni. Sokszor segít a vákuumkezelés is. Helyi szervi elváltozások (frenulum breve, phimosis, induratio penis plastica) korrekciója csaknem mindig szükséges, nagyobb műtétek indokoltsága (protézisbeültetés, penismeghosszabbítás, érműtét) mérlegelendő.

A pszichoterápia, ill. a pszichés életvezetés általában akkor eredményes, ha abba a partnert is bevonjuk. *[Ref.: Lehet, hogy ez „ott" olyan természetes, hogy elegendő a cikk végén és egyszer megemlíteni, de a hazai gyakorlatot tekintve az a referens véleménye, miszerint ezt nem lehet elégszer hangsúlyozni, hisz a legtöbb beteg elsősorban főleg a csodaszerektől, gyógyszerektől, hormonoktól, SKAT-tól várja a gyógyulást, noha mindezek többnyire akkor hatásosak, ha a társ is támogatja.]*

Egy másik cikk szerzője *(Heisenberger)* genetikus és az ICSI-vel kapcsolatos aggodalmait fogalmazza meg. A klasszikus lombikbébi (IVF) kezelés a 70-es évek eleje óta vált hamar elég széles körben gyakorlattá. Elsődlegesen a tubaris sterilitás esetén volt hivatott a meddőségen segíteni. A technika azóta sokat fejlődött és újabban elterjedt az ICSI. Ennek az a lényege, hogy mikroszkóp alatt „megfogják" a spermiumot, és egy hajszálvékony kapillárissal beinjekciózzák a petesejtbe. Ez főleg akkor indokolt, ha a spermaszám nagyon alacsony, tehát különben praktice infertilis a férfi *[Ref.: Tehát andrológiai elváltozást a nőgyógyász kezel. Ez eredményesebb, mint a gyógyszeres stb. férfimeddőség kezelése. Ezért bizonyos konkurenciaharc is feltételezhető a nőgyógyász és az andrológus között. Mivel pedig a szerző genetikus, véleményét nem a kenyérharc befolyásolja.]*

A gyakorlat azt igazolja, hogy az ICSI útján keletkezett terhességekben nem nagyon gyakoribb a fejlődési rendellenesség, mint a „természetes" szaporodás esetén. Mégis felmerül a szerzőben az a kétely, miszerint eléggé tudományos módszerekkel igazolták-e előre az ICSI ártalmatlan voltát. Véleménye szerint nem jártak el olyan előrelátó gondossággal, mint ami egy új gyógyszer forgalomba hozatala előtt elengedhetetlen. Igaz ugyan, hogy az állatorvosi gyakorlatból vették át az emberorvosok ezt a módszert, és ott tehát már volt elég gyakorlat. Lehet arra az elvre is utalni, aminek az a lényege, hogy a megtermékenyítés utáni hetekben egy ártalom esetén érvényes a „minden vagy semmi" elve, tehát ha károsodott a megtermékenyített petesejt, akkor vagy elpusztul, vagy mégis egészséges lesz a gyermek. De ez az elv a genetikai ártalomra vonatkozik, és az ICSI manipuláció nem genetikai ártalom. Csökkenthető ez a veszély úgy is, hogy kromoszómavizsgálatot is végeznek előtte. Ez azonban nem alkalmas minden örökletes tényező kiszűrésére. Felmerül az a gondolat is, hogy vajon a „rossz" spermával ICSI útján létre-

jött hím utódok felnőttkorukban fertilisek lesznek-e. Ennek a bizonyítására néhány évtizedre van szükség. *[Ref.: A referens kételye, hogy az utódok tudják-e, hogy ICSI-nek köszönhetik életüket, és 20–30 éves korukban fellelhetők lesznek-e, hogy tőlük a megfelelő információkat be lehessen szerezni, megsértjük-e az orvosi titoktartást, ha azt is megkérdezzük, aki nem tudja, hogy így fogant, nem is beszélve arról, hogy az ICSI-t végző munkacsoport „addigra" már többnyire nyugdíjban lesz és – megint a titoktartás – jogosult-e egy újabb generáció a „nem saját beteg"-ekkel foglalkozni. Az állatorvosok erre figyeltek-e és történt-e ilyen irányú vizsgálat olyan állatokkal, amelyeknek az embernél jóval rövidebb az élettartamuk. Különben is olyan állatpopuláció kellene, aminek ab ovo rossz a spermája.]*

Végső soron azt a következtetést vonja le, hogy az ICSI bevezetése előtt nem tartották be az 1947. évi nürnbergi karta és az 1975-ben Helsinkiben megfogalmazott deklaráció előírását az embereken végezhető kísérleteket illetően.

Napjaink másik új andrológiai kérdése a férfi-fogamzásgátlás. A kondom és a vasectomia ugyan nem új, de a férfitabletta még csak óhaj, noha már sok kísérlet történt. A spermaképződést toxikus, immunológiai, molekulárbiológiai és endokrin szerekkel lehet „károsítani", de ezek még a gyakorlatban nem használhatók, sok a káros mellékhatásuk, és nem biztosan irreverzíbilisek. Az urológus szerző *(Schramm)* ennek ellenére ismerteti e szerek hatásmechanizmusát, de gyakorlati jelentősége miatt a „régi"-ekkel is részletesen foglalkozik. A kondomnak napjainkban különösen a nem monogám kapcsolatban nőtt meg a jelentősége az AIDS korában. A vasectomia után pedig létezik refertilizálás és a mellékhéréből nyert spermát IVF-hez és ICSI-hez fel lehet használni. A klasszikus vasectomia helyett pedig lehet ragasztóanyagot is a ductusba fecskendezni. Sőt olyan ragasztószert is lehet alkalmazni, ami csak egy ideig zárja el az utat, vagy be lehet helyezni a ductusba – bőrmetszés nélkül is – egy oltványágszerű anyagot *(Ref.: férfi IUD?)*.

Ezeket a módszereket főleg Kínában alkalmazzák, mert pl. Németországban vasectomia esetén a ductusból egy kis részt ki kell vágni és szövettanilag igazolni, hogy valóban ductus lett operálva, hogy ne lehessen kártérítési pert indítani. De műtét után spermavizsgálatot is kell végezni, mert sokszor csak hónapok után lesz azoospermiás az illető. Angliában gyakran kell a beavatkozást megismételni, mert az esetek 5%-ában még 6–36!! hónap múlva is fertilis marad a sperma. *[Ref.: Hazánkban nem olyan nagy „divat" a vasectomia, mint pl. Németországban és kérdéses, hogy ez helyes-e. A sok terhességmegszakítás és a nők fogamzásgátlás alóli tehermentesítése, a nemek párkapcsolaton belüli egyenjogúsításának a megvalósítása miatt talán nem lenne felesleges ezt a lehetőséget rendszeresen propagálni. Ezt megtehetnék a felnőtt és gyermek háziorvosok, urológusok és védőnők is, de a szakvizsgájuk anyagában benne van-e ez? A családvédelmi szolgálat is sokat tehetne e téren, amikor a terhességmegszakítást kérőknek tanácsot ad.]*

A *Spiegel* egyik cikkében azt ajánlja, hogy a férfiak a nők fogamzásgátló tablettájának a mintájára hetente kaphatnának egy testosteron injekciót, hogy ők így védekezzenek. Ezzel kapcsolatban *Vogt* fejti ki a véleményét. Ez túlnépesedett országokban (Kína, India) az egyik járható út, mert ott a nem teljesen biztos mód is sokat jelent, de pl. Németországban ezt nem propagálná már csak azért sem, mert csak az esetek $^2/_3$-ában érhető el az azoospermia. Azt ugyanis ma még nem tudjuk, hogy ki hogyan fog e kezelésre reagálni, hisz az FSH és a GnRH termelést is befolyásolni kellene. Nem is beszélve arról, hogy hetente kellene az orvost felkeresni. Depot készítményekkel az injekciók számát lehet ugyan csökkenteni, de ennek is kérdéses a hatása. Sok spermavizsgálatot is kellene végezni. Nagy szerepe van annak is, hogy az orvost ne lehessen egy esetleges terhesség esetén beperelni. A bíróság szerint pl. vasectomia után csak akkor tekinthető a férfi nemzőképtelennek, ha egyetlen – esetleg mozdulatlan – spermatozoon sem található az ejaculatumban. Ez injekcióval nem érhető el biztosan. Így e módszer a tudomány szempontjából „érdekes", de fogamzásgátlóként nem ajánlható. Létezik testosteron tabletta is, de huzamos adással a májat károsíthatja. Egyetlen olyan orálisan szedhető készítmény van csak, ami felszívódása során a májat kikerüli, de annak igen rövid a felezési ideje, ezért napi 3–4 szemet kellene szedni. Implantátummal is kísérleteztek, de az egyéni reakció különbsége nagy. Van már „tapasz" is, de ez 40–60 cm^2 nagyságú és a herezacskóra kell ragasztani naponta, és az nem tapad mindig biztonságosan.

A testosteron készítmények egyik mellékhatása, hogy fokozhatja a libidót és az agressziót, de főleg nőknél. De megfelelő adagolásban kisebb az agresszív hatása, mint az alkoholnak.

Meg kell még említeni, hogy a testosteron androgénalopeciát is okozhat és prostatahypertrophiát is.

Összegezve, az a szerző véleménye, hogy a férfitabletta ma még nem válhat gyakorlattá.

[Ref.: Hiányérzetet kelt, hogy az andrológia egyik újabb aspektusa, a férfiklimax nem került szóba.]

Aszódi Imre dr.

Családtervezés

A bajor abortusztörvény ellentétes az alkotmánnyal. Meijer van Putten, J. B. Ned. Tijdschr. Geneesk., 1997, *141*, 1263.

Két müncheni orvos, Friedrich Stapf és Andreas Freudemann kérésére a szövetségi karslruhei alkotmánybíróság visszakozik az abortusztörvény ügyében, melyet előző évben elfogadtak Bajorországban. A kereszténydemokrata CSU által dominált bajor szövetségi állam előző évben csak *egy* gynaecologusnak engedélyezte az abortuszforgalom 25%-át. Így lehetetlenné tették a specializált abortuszpraxisokat. A teljesen az abortuszokra specializált Stapf és Freudemann nem is gynaecologus, évente 4500 abortuszt végez (egész Bajorországban 1996-ban 12 500 abortusz történt). Ha a bajor munka- és szociális ügyek minisztériumának nem sikerül elegendő klinikát biztosítani gynaecologusokkal, a szövetségi alkotmánytanács átmenetileg más átrendezést rendel el, és ez valószínűleg június végén fog megtörténni. Eddig még egy gynaecologus sem kérte az abortuszokhoz az engedélyt. A miniszter, Barbara Stamm szerint azonban minden menni fog. Bajorországban 133 olyan gynaekologus van, aki kvalifikálva van abortuszok végzésére. Kérdés azonban, hogy jelent-

kezni fognak-e ehhez az orvosok, mert egyúttal jelenteniük kell az ebből származó jövedelmüket is, és 25%-ot adóba kell leadniuk. Régebben 80 kórház is részt vett ebben a munkában, és nem tudni, most mi a helyzet. Mi lesz akkor, ha a minisztérium kijelenti, hogy nincsen elegendő intézet az abortuszra. A bajor kormánytól a jogászprofesszor Peter Lerche szerint előfordulhat, hogy a leadandó százalék nem 25% lesz, hanem 75 vagy 50%, ebben az esetben az említett két abortuszorvos bezárhatja a rendelőjét és a professzor szerint megkezdődik majd egy új abortuszturizmus a szomszéd államokba. Még egy probléma van: az abortusz előtt egy „tanácskozáso". A katolikus Bajorországban 258 „tanácsadási helyen", melyet a katolikus egyház létesített, a nőknek el kell sorolniuk az okokat az abortuszhoz. A Vatikán ez ellen tiltakozott, mert ezáltal a vallás részt vállal az abortusz végrehajtásában. Ratzinger kardinális felháborodása emiatt lényegbevágó.

Ribiczey Sándor dr.

A bajor abortusztörvény. Meijer van Putten, J. B. Ned. Tijdschr. Geneesk., 1997, *141*, 1405.

A német alkotmánybíróság Karlsruhéban meglepő ítéletet hozott két müncheni abortuszorvos ügyében. Friedrich Stapf és Andreas Freudemann fellebbezett a múlt évi abortusztörvény ellen. A törvényszék egyelőre szünetelteti a törvény végrehajtását, mert ez szerintük törvénytelen. A két abortuszorvos egyelőre folytathatja praxisát (Süddeutsche Zeitung, június 25.) Az abortusztörvényt tavaly a bajor kereszténydemokraták (CSU) adták be, reakcióként a túl liberális törvényre. Bár ezt nem lehet betiltani, mindent megtesznek, hogy a terhességmegszakításokat ebben a szövetségi államban megnehezítsék, és Bajorországban csak *egy* gynaecologus végezheti el, maximum az összes kérelem 25%-ánál. A specializált abortuszorvosok, Stapf és Freudemann évente jó 4500 abortuszt végeztek (ami megfelel egész Bajország abortuszainak), így lehetetlenné tették a két abortuszorvos működését, ennek megsemmisítését kérte a két abortuszorvos. Most az alkotmánybíróság ítéletével ellenszegült a rendeletnek, és a konzervatívok el vannak keseredve. A Süddeutsche Zeitung egy híradásában (június 18.) azt írja, hogy a bajor egészségügyi minisztérium soha nem tudja teljesíteni azt a követelményt, hogy elegendő abortuszlehetőséget teremtsenek a speciális abortuszbizottságoknak. A minisztérium ígéretet tett arra, hogy elegendő abortuszpraxist létesít. A nőgyógyászokat felhívták a munka teljesítéséhez való kérelem beadásához, de csak 14 nőgyógyász vállalta volna el a részvételt. Az alkotmánybíróság blokádja nem jelenti a bajor abortusztörvénynek a végét. A végső döntés még ez évben meg fog történni.

Ribiczey Sándor dr.

Öt év óta most emelkedett először az abortuszok száma Angliában. Meijer van Putten, J. B. Ned. Tijdschr. Geneesk., 1997, *141*, 1588.

1996-ban átlag 8,3%-kal emelkedett az abortuszok száma Angliában. 1996-ig lassan csökkent a számuk (The Independent, július 23.). A legnagyobb emelkedés a tizenéveseknél volt, 15,2%. Évek óta először emelkedtek a terhességmegszakítások, melyet kezdetben a pilulaijedelemnek tulajdonítottak. 1995. októberben sokan leálltak a szedésével, mert a harmadik generációs pilulának trombosisveszélyt tulajdonítottak. Most egész Angliában emelkedik az abortuszok száma, és Anna Weyman, a Family Planning Association vezetője szerint kétséges, hogy a pilula tényleg fokozza-e a trombosis veszélyét. Ez azt jelenti, hogy a felvilágosítás romlása okozta a szülések csökkenését. Ezen a téren együtt gondolkodik a leideni professzorral, dr. J. P. Vandenbrouckekal. Nemrégiben nyilatkozott Vandenbroucke a növekedő terhességmegszakításokról. Szerinte az abortuszok száma Hollandiában évek óta emelkedik, ő ezt hibás pilulaszedésnek tulajdonítja. Angliában is hallatszanak eltérő magyarázatok. Nuala Scarisbick, a lille-i abortuszbizottság egyik vezetője a tizenévesek abortuszának tulajdonítja, és a modern érték nélküli szexuális nevelést okolja, mely bátorítja a fiatalokat a szexuális életre. A condomkultúra az oka a tizenéveseknél az emelkedésnek és a szexuális élettel járó betegségek elszaporodásának.

Ribiczey Sándor dr.

Termékenység, meddőség

Német IVF regiszter. Felberbaum, R., Dahnke, W. Der Frauenarzt, 1997, *38*, 1296.

Németországban nem regisztrálják kötelezően az IVF-t, ezért a különböző társaságok (nőgyógyász, endokrinológus, szaporodás stb.) munkacsoportot alakítottak „önként" és egy előre elkészített adatlapot töltöttek ki az IVF esetekről. Ez a munkacsoport évek óta működik és évente közli az eredményeket.

Az 1996-ra vonatkozóan 66 centrum adatait dolgozták fel, ebből 59 intézetben ICSI-t is végeztek, 35-ben lehetőség volt a megtermékenyített petesejtek kriokonzerválására is. 14 csoport GIFT-et és 10 TET/ZIFT-et is végzett.

1996-ban 33 993 kezelés történt (1995-ben 34 973). Ez volt az első olyan év, amelyben az ICSI (16 233) száma meghaladta az IVF-et (14 494). 2660 esetben befagyasztott anyagot használtak. A GIFT (4206) és a TET/ZIFT (186) esetek száma az előbbiekhez képest elhanyagolható.

IVF esetén a leggyakoribb javallat a tubáris meddőség volt (52,3%), míg ICSI esetén andrológiai baj (84,4%).

Legtöbbször (IVF 72%, ICSI 75%) GnRH agonista szuppresszió után stimulálták az ovulatiót. Transvaginalis punkciót alkalmaztak 97%-ban és csak igen kevés esetben (0,4%) lépett fel szövődmény: 40 esetben vérzés, egyszer bélsérülés és egyszer peritonitis.

Klinikai terhesség IVF esetén 24,1%-ban, ICSI-nél 23,7%-ban következett be. Fagyasztott anyagban ez csak 10,4%-ban sikerült. Mindhárom csoportban 15%-os gyakoriságban észleltek vetélést.

Feltűnően magas volt a méhen kívüli terhesség gyakorisága a TET/ZIFT csoportban (8,2%), ezért kérdéses, hogy ezt a technikát érdemes-e alkalmazni.

Az élveszülések, az ikerterhességek és a fejlődési rendellenességek számát csak 10 hónappal később lehet véglegesen megadni. Az 1996. évben már 1297 gyermek született meg: 586 IVF,

662 ICSI, 15 GIFT, 10 TET/ZIFT, 24 krio. A fejlődési rendellenesség gyakorisága 1,4% IVF, ill. 2,17% ICSI (normálpopulációban ez 3–4%), ikerterhesség 16,7% (IVF), ill. 18,2% (ICSI)-ban fordult elő. Hármas iker 3,9%-ban, ill. 5,7%-ban volt, és 2, ill. 3 négyes iker is volt.

Jobb volt az eredmény, ha a nő nem volt 30 évnél idősebb, és friss spermával történt a megtermékenyítés.

Aszódi Imre dr.

Termékenységi próba „tedd magad alapon". Meijer van Putten, J. B. Ned. Tijdschr. Geneesk., 1997, *141*, 1677.

A Londoni University College Hospital munkatársai kidolgoztak egy termékenységi próbát, melyet nemsokára minden nő használni tud majd (The Sunday Times, július 20.). A gonadotropinok (G test) kimutatásáról van szó, és annyira érzékeny a próba, hogy azt is megmutatja a köpetből, hogy mennyi idő múlva szülhet még a nő. Az eredmény lehet „teljesen érett" és „fenyegető ovariumkiesés". Előnye, hogy a nők időben tehetnek valamit, pl. befagyaszthatják a petét, ha termékenységi idejük lejáróban van, vagy várhatnak még gyermekáldást. A próba még nem kapható a kereskedésekben, de 14 hónap alatt 120 nőnél kipróbálták. Paul Serhal, az egyetemi kórház igazgatója, a próbát jelentős lépésnek tartja. „Tudjuk, hogy 35 éves kor után lényegesen csökken a terhességek száma, sok nő szeretné tudni, hogy várhat-e még gyereket. Bár a terv az, hogy nyálpróbából állapítsák meg a termékenységi hajlamot, most a vért vizsgálják a hormonokra, és a második, harmadik és a negyedik ciklusnapon nasalisan vizsgálják a syntheticus gonadotropint, releasing hormont adnak, és utána megmérik a különböző termékenységi hormonokat, ebből kiszámítható, hány pete érett meg, mennyi idő áll még a nő rendelkezésére a menopausáig. Nem mindenki hajlandó beszélni az új termékenységi próbáról. Josefine Quintavalle: „Mindenki tudja, hogy a legalkalmasabb idő a 20. év, hogy gyermeket szüljön a nő. Ha kitolják az időpontot, nemsokára a generációk nagyszülők nélkül lesznek."

Ribiczey Sándor dr.

Szerzett immundefektus (AIDS)

Vezető világlapok a ma orvosát érintő kérdésekről. 500 önkéntes jelentkezett arra, hogy kipróbáljon önmagán egy AIDS-ellenes oltóanyagot. (Szerkesztőségi cikk): Der Spiegel, 1997, *45*, 1997.

Egy német szaktekintély „öngyilkos kommandónak" nevezte azokat az USA-beli önkénteseket, akik önmagukon akarnak kipróbálni egy legyengített kórokozókból álló AIDS-ellenes oltóanyagot. Ennek a kísérletnek a részleteiről a napokban számol be egy washingtoni kongresszuson Charles Farthing kaliforniai AIDS-specialista. Ezt a kongresszust az 5500 orvost, gyógyszerészt és középkádert tömörítő IAPAC (International Association of Physicians in AIDS Care) rendezi. Közülük 300 a német. Farthing ennek a szervezetnek az 1997. augusztusi lapjában szólította fel a közvéleményt, hogy csatlakozzon vele együtt az új oltóanyag önkéntes kipróbálásához. Erre a felhívásra 500-an jelentkeztek. A 14 évvel ezelőtt felfedezett HIV-ellenes oltóanyag kifejlesztésére mindeddig már több milliárd dollárt költöttek hiába, és ezért az AIDS-kutatás elsősorban gyógyszerek kifejlesztésére koncentrált. Farthing döntésének oka két tudományos tényen alapul: öt évvel ezelőtt Ronald Desrosiers beszámolt arról, hogy sikerült neki majmoknál a HIV-szerű vírust (SIV) egy génmanipulált („nef"-gén nélküli) SI-vírussal legyőznie. Ismert továbbá nyolc ember is a világon, akik immáron tíz éve „nef"-gén nélküli HIV-hordozók, anélkül, hogy AIDS-esek lennének. Farthing kísérletének ellenzői szerint egy legyengített HIV is egy élő kórokozó marad, amely ugyancsak elszaporodhat, és tönkreteheti az immunrendszert, de vissza is mutálhat az eredeti HIV-re, továbbá rákkeltő is lehet. Farthing azonban döntésének alátámasztásául hivatkozik az évi 1,5 milliós AIDS-es halálesetre, amelyek közé tartozik, hogy Zimbabwéban a terhesek 40%-a HIV-fertőzött, akik fertőzésük után átlagosan öt évvel megbetegszenek, majd meghalnak AIDS-ben. A HIV-fertőzöttek és AIDS-esek közül a többség olyan országban él, amelyekben az újabban kifejlesztett gyógyszerekkel végrehajtott kezelés évi kb. 80 000 dolláros költsége megfizethetetlen. Farthing szerint pontosan ezen, a fejlődő világban előforduló esetek miatt van szükség egy oltóanyag minél előbbi kipróbálására. Az oltóanyag kipróbálásának első fázisában a jelenlegi tervek szerint egyébként csak tíz körüli önkéntes vesz részt. Az oltóanyagot előállító Therion Biologics cég (Cambridge, USA) egyébként a „nef"-génen kívül további két gént távolított el a vakcinához használandó HIV-ból.

Dervaderics János dr.

CNN Medical News az interneten: Kutatók rejtőzködő HIV-t találtak kombinált (triplet) kezelés alatt álló fertőzöttek nyugvó lymphocytáiban. A CNN Medical News internet-elérhetősége: http://www.cnn.com 1997. november 13.

A HIV-fertőzöttség és az AIDS ma legkorszerűbbnek számító kombinált (triplet) kezelése (reverz transzkriptázgátlók és proteázgátló) ugyan kimutathatatlan szintre csökkenti a vér HIV-tartalmát, de legújabban három, egymástól függetlenül dolgozó kutatócsoport is kimutatta, hogy ennek ellenére a HIV mintegy rejtőzködve megmarad a fertőzöttek nyugalmi állapotban lévő CD4 lymphocytáiban. Ez azt jelenti, hogy – hacsak nem fedeznek fel újabb hatásmechanizmusú szereket, akkor – a betegeknek életük végéig kell ezeket a szereket szedniük. Az ezzel kapcsolatos tudományos közlemények a Science-ben és a Proceedings of the National Academy of Science-ben jelennek (e referátum megjelenésekor jelentek) meg. Ezek az új eredmények, sajnos, ellentmondanak a kutatók azon reményeinek, hogy a kombinált (triplet) kezelés nemcsak a vérben, de a sejteken belül is elpusztítja a HIV-t. A hírnek mindenesetre van egy jó oldala is: a lymphocytákban megmaradó HIV nem vált rezisztenssé az alkalmazott kezeléssel szemben. Az említett három tanulmány mindegyike arról számol be, hogy a HIV a nyugalmi CD4 lymphocytákban rejtőzködve marad meg. A pihenő CD4 lymphocytákat azonban aktiválhatja pl. egy fertőzés, amelynek hatására ezek HIV-t kezdenek termelni. A tanulmányokban szereplő betegek között voltak olyanok is, akik már három éve részesültek kombinációs

kezelésben. Mindeddig a HIV ellen csak olyan gyógyszerek léteztek (reverz transzkriptázgátlók és proteázgátlók), amelyek szaporodás közben pusztítják el a vírust. A leírt felfedezés alapján olyan gyógyszerek kifejlesztése is szükségessé válik, amelyek a latens HIV-t is kiirtják.

Dervaderics János dr.

CNN Medical News az interneten. Az ENSZ adatai a HIV/AIDS-ről. A CNN Medical News internet-elérhetősége: http://www.cnn.com/HEALTH 1997. november 27.

Az ENSZ HIV/AIDS-szel foglalkozó bizottságának (UNAIDS) friss közleménye szerint a Földön 30 millió HIV-sal fertőzött ember él. Ezt a helyzetet a világszervezet igen rossznak ítéli, és ezért jobb prevenciós programok indítását javasolja, elsősorban a világ szegény országaiban. Világszerte naponta 16 000 a frissen fertőzöttek száma, habár az elmaradott országokból származó adatok hiányosak. Becslések szerint a Föld 15–45 év közötti népességének 7,4%-a fertőzött. 1996-ban a világon 2,3 millió ember halt meg AIDS-ben. A HIV/AIDS-ellenes programok nem korlátozódhatnak egy-egy fejlett országra, hanem nemzetközivé kell válniuk. Ebben a küzdelemben az igazi áttörést egy vakcina felfedezése és bevezetése jelentené. Még olyan fejlett és gazdag országban is, mint az USA, az eddiginél fokozottabb figyelmet kell a lakosság körében felkelteni ezzel a betegséggel kapcsolatban, különösen a fiatalok és az etnikai kisebbségek csoportjában. Ami a korszerűnek számító új HIV-ellenes gyógyszereket illeti, ezek a világ szegényebb részében élők számára megfizethetetlenül drágák. Az USA-ban az elmúlt évben az AIDS-es esetek száma 6%-kal csökkent, ami részben a felvilágosító munkára, részben pedig az új gyógyszerek bevezetésére vezethető vissza. Növekedett azonban a HIV-sal fertőzött heteroszexuálisok száma. Amennyiben az új fertőzések mértéke nem változik, akkor 2000-re 40 millióan lesznek a HIV-sal fertőzöttek.

Dervaderics János dr.

A gyermekek HIV-ellenes kezelését egy szintre kell hozni a felnőttek kezelésével. Josefson, D. (San Francisco, USA): BMJ, 1997, *315,* 902.

A United States's Department of Health and Human Services új irányvonalakat szabott meg, amelyek értelmében a gyermekek HIV- és AIDS-ellenes kezelését egy szintre kell hozni a felnőttek kezelésével. A múltban az AIDS-es gyermekek a toxicitás és az adagolás körüli viták miatt nem kaptak azokból a hatásos szerekből, amelyeket rutinszerűen írnak fel az AIDS-es felnőtteknek. Időközben egyetértés van kialakulóban akörül, hogy ez az eljárás nem tartható tovább, különösen azóta, hogy beköszöntött a vér vírusszintjét kimutathatatlanná tévő hármas terápia (antiretrovirális szerek és proteázgátlók) korszaka. A legtöbb gyermek a perinatalis időszakban fertőződik HIV-sal, azaz egy olyan időszakban, amikor az immunrendszere még fejlődőben van. Az élet első hat hónapjára az anyai antitestek adnak bizonyos fokú védelmet, majd ekkor a gyermek immunrendszere veszi át a teljes felelősséget a védekezésért. Ennek következtében a betegség megnyilvánulása és progressziója változatos. Mindenesetre általános a vélemény, hogy az AIDS a gyermekeknél sokkal agresszívebb, mint a felnőtteknél. A gyermekeknek tehát igen nagy szükségük van a kezelés minél korábbi megindítására. A HIV-gondozásban részt vevő 64 orvostól származnak azok a javaslatok, amelyek szerint gyermekekben a HIV-fertőzöttséget minél korábban ki kell mutatni, és a kezelést nagyon gyorsan meg kell kezdeni. A legtöbb esetet már az élet első hónapjában diagnosztizálni lehet, de az összes gyermeknél a diagnózist legkésőbb az élet hatodik hónapjáig fel kell állítani. Szükséges továbbá a HIV-sal fertőzött nők azonosítása, lehetőleg még a terhesség előtt vagy legalább a terhesség alatt. Az új irányelvek szerint a HIV-vel fertőzött 12 hónapnál fiatalabb gyermekeknél fertőzöttség esetén az antiretrovirális kezelést késedelem nélkül meg kell indítani. Susan DeLaurentis, a gyermekgyógyászati AIDS-alapítvány egyik alapítója szerint ezekre az irányelvekre sürgős szükség volt, mivel így a gyermekek is részesülnek a modern kezelés áldásaiban. Míg az antiretrovirális szerek mindegyikét intenzíven kipróbálták a felnőttek körében, addig ilyen vizsgálatok nem történtek a gyermekek között. Az USA-ban mindössze hét hónappal ezelőtt engedélyezték, hogy ne csak a 2–12 évesek, de az ennél fiatalabb gyermekek is kaphassanak proteázgátló szereket. Az irányvonalak szerint ezek adását különös figyelemmel kell kísérni, mivel hiányoznak a klinikai adatok. Az antiretrovirális szerek mellékhatásai egyébként a 2–16 éves gyermekek körében azonosak a felnőtteknél észleltekkel. Az irányvonalak követik a Fehér Háznak és az FDA-nak a nők és gyermekek körében végzett HIV-ellenes kezelés klinikai kipróbálására irányuló erőfeszítéseit. Az irányvonalak a nyilvános megvitatás után 30 nappal jelennek meg a Morbidity and Mortality Weekly Report következő számában.

Dervaderics János dr.

Tudománypolitika

Indiában sok az olyan kutatás, melyet nem igényel az ország. Meijer van Putten, J. B. Ned. Tijdschr. Geneesk., 1997, *141,* 1713.

Az Indiában végzett kutatások alig tartanak kapcsolatot az ország legégetőbb problémáival, melyek a hivatalos statisztikákban szerepelnek, a diarrhoeával, tüdőbetegségekkel, fertőző és parazitás betegségekkel, melyek az indiai halálozások túlnyomó részét képezik, és inkább a rákkal, neurológiai megbetegedésekkel foglalkoznak. Ez derül ki 18 000 indiai kutatásból, melyek 1987 és 1994 között Indiában történtek (Nature, 1997, *388,* 410.). Az indiai folyóirat, a Current Science (1997, *72,* 912.) először publikálta ezeket. Főleg a rák szerepel gyakran, 821 cikk szól mellettük, és a gyógyszertudomány (1367 cikk). A szemészet csak 362 cikkel képviselt, holott a világon a legtöbb vakságot az indiai cataracta és glaucoma okozza, 10 millió a vakok száma az országban; alig van cikk a trópusi betegségekről, a légzési betegségekről, pedig ezek szerepelnek a leggyakoribb 10 betegség közül. Az indiai Medical Research Council tiltakozik a vizsgálók és kutatók érzéketlensége ellen, minden vizsgálati intézet fokozott energiával fordul a nemzeti teendőkre, így az

egészségügy felé is. A Medline-ben megjelent index eléggé fedi a harmadik világ szükségleteit, minden indiai közleményben ezért hivatkoznak helybeli adatokra, az előfordult trópusi betegségekre és egyéb adatokra, írja Lalit Kant, az indiai kutatási tanács aligazgatója. Marthanda Valiathar, a Manipal Akadémia alelnöke úgy gondolja, hogy a hibás prioritásokat mutatják csak ezek a jelenségek. Valiathan szerint a tizenkilencedik század eredménye ez, melyben az indiaiak átvették a nyugati vizsgálómódszereket anélkül, hogy saját eszközeiket kifejlesztették volna, mivel az indiai vizsgálók a nyugati egyetemeken kaptak kiképzést.

Ribiczey Sándor dr.

Szexizmus Svédországban a pályázati rendszerben. Meijer van Putten, J. B. Ned. Tijdschr. Geneesk., 1997, *141*, 1315.

A Svédországban alkalmazott rendszernél azt vizsgálták, hogy női kutatóknak 2,5x többet kell produkálniuk, mint a férfiaknak, ha kedvező megítélést akarnak megélni. Abban az országban, ahol az Egyesült Nemzetek arra a végső ítéletre jutottak, hogy a férfiak és nők egyenlő jogokkal rendelkeznek, és a kutatások kérdésében is egyenlőséggel rendelkeznek. A mikrobiológus Christine Wenneras és az immunológus Agnes Wold Göteborgból nincs ezen a véleményen, írják jelentésükben a Nature-ben (1997, *387*, 341–343.). A két svéd női kutató erre a gondolatra jutott, amikor látta, hogy miközben 44%-ban nők írják a dolgozatokat, csak 7% nő szerepel a tudományban. Utánajárva az orvosi kutatások tanácsánál, kiderült, hogy nők feleannyi lehetőséggel bírnak, és feleannyi sikerrel dicsekedhetnek, mint a férfiak. Talán kevésbé értékes a tudományos munkájuk vagy kevésbé motiváltak, kevésbé produktívak a nők? Wenneras és Wold a svéd Orvosi Tudományos Tanács átvilágítására határozták el magukat. Először megtagadták az adatokba való betekintést. Végül maga egy bíró tette lehetővé a hozzájutást az adatokhoz. A svéd kutatók úgy gondolják, ők az elsők, akik az adatokhoz juthattak. 1995-ben a Tanácshoz 114 kérelem futott be, 62 férfi és 52 nő pályázott a kutatói helyekre, posztdoktorálisan. A pályázóknak curriculum vitaet is be kellett adniuk, az eddig megjelent dolgozatokról, és közölni kellett az új célkitűzéseket. A két svéd kutatónő úgy gondolja, ők az elsők, akik elemezhették a pályázókat. A kérelmeket 11 bizottság bírálta felül, melyek szakmánként voltak összeállítva. Bizottságonként 5 tag döntött abban, hogy van-e tudományos alapja a pályázónak, a metodológiában van-e összefüggés a tárgy és módszer között. A bizottság egyöntetűen nem tartotta a 3 női pályázót alkalmasnak, főleg a tudományos illetékességben maradtak a nők alul. Végül is 4 nőt és 16 férfit találtak alkalmasnak. A svédek a legjobbaknak a legtöbbet publikálókat és a közleményt megjelentető lap tudományos nívóját értékelték, amit a citációs indexszel mértek. Kiderült, hogy a legjobb és legproduktívabb női pályázónak is legfeljebb annyi pontja volt, mint a leggyengébb férfinak. Akiket a bírálók ismertek, azok legalább 67 külön pontra számíthattak a kiértékelésben. Egy nő összeköttetések nélkül duplán részesül hátrányban, legalább 131 pontot kell kapnia, hogy utolérje a férfi kérelmezőt, aki összeköttetésekkel rendelkezik. Mindezek tudatában megállapítható, hogy a nemiség szerepet játszik a pályázati rendszerben, az elbírálók között csak 5 volt nő, szemben 55 férfival. Olyan rendszerre van szükség, melynél ellenállás létezik az emberi gyöngeség ellen, Wenneras és Wold szerint megszüntetendő a titkosság a szisztémánál, ellenkező esetben a bizottság elveszti szavahihetőségét.

Ribiczey Sándor dr.

Toxicomania

Heveny hyponatraemia. Watson, I. D. és mtsai (Southport & Formby NHS Trust, Kew, Southport: Department of Clinical Biochemistry, Aintree Hospitals, Liverpool, Egyesült Királyság): Postgrad. Med. J., 1997, *73*, 443.

Előzőleg egészséges 24 éves nőt vettek fel az intézetükbe stuporosus állapotban, melyet rövid agitatív szak előzött meg (a kora reggeli órákban). A beteg előző éjszaka egy éjjeli mulatóban 6 adag rumot fogyasztott, mely után barátai észlelték megismétlődő hányását és eszméletzavarát. Felvételekor vérnyomása rendben, vesebetegség és mellékvese-elváltozás kizárható, hüvelyében 24 órája kezdődő mensese miatt tampon van. Laboratóriumi vizsgálata szokatlan mértékű diuresis syndromára utal: serum natriumszint: 113, osmolaritas: 240, míg vizeletnatrium-érték: 153, osmolaritasa pedig 639 mmol/l. Ekkor arginin vasopressin szintje: 0,4 pmol/l. Napi 500 ml-nyire történő folyadékmegszorítás után a beteg állapota gyorsan javult, s 16 óra múlva eszméletzavara is rendeződött, 122 mmol/l-es serumnatriumszint mellett. A kórlefolyás továbbra is eseménytelen volt, bár a beteg a mulatóban történtekre elbocsátásakor sem emlékezett.

Az arginin vasopressin érték erősen emelkedett volta miatt a vizeletet kábítószer irányában is megvizsgálták, s ebben sikerült is ecstasyt kimutatniuk, mely gyakran okoz hyponatraemiát. A tünetek hirtelen kialakulása bizonyította az arginin vasopressin haemostasisban történt markáns változását. Ennek hátterében vagy az agyalapi mirigy hátsó lebenyében raktározott arginin vasopressin release áll, vagy pedig a renalis tubularis luminalis membranműködés zavara. Az eksztázisos állapotban fellépő malignus hyperpyrexiában az ecstasyt fogyasztók köztudottan sok alkoholmentes folyadékkal élnek, melyek általában isotoniások. Ennek ellenére a kísérő excessiv diuresis miatt – mint a szerzők betegében is – rövid idő alatt hyponatraemia alakul ki, mely tartós idegi károsodáshoz, sőt, akár halálhoz is vezethet.

A szerzők szerint nem világos: miért csak az ecstasyt fogyasztók kis hányadában alakul ki az erősen fokozott diuresis (talán a készítmény nem tiszta volta, illetve a fokozott, egyéni érzékenység lehet az ok).

A menses előtti állapot – a sok folyadékfelvétel miatt – eleve hajlamosít e téren magasabb morbiditásra és mortalitásra, s kedvez a malignus hyperthermia kialakulásának is, melyet elősegít a meleg környezet és az erőteljes mozgás (tánc). Egyes esetekben kataton stupor is kialakulhat ecstasy fogyasztása során, mely amphetamin analóg: 3,4-methylen-dioxymethamphetamin.

[Ref.: Az ecstasy – vagy extasy – a puha: pl. mescalin és a kemény: pl. heroin drogok között helyezkedik el, tehát „félkemény" kábítószer, azonban ma már egyértelmű, hogy veszélyessége miatt – toxicitás, hamar kialakuló megszokás, illetve psychés dependentia – sokkal közelebb áll a kemény drogokhoz. Ezt még

tetőzi népszerűsége olcsósága és könnyű hozzáférhetősége, valamint az a tény, hogy aránylag gyakran találkozni nem pontosan adagolt mennyiségű, illetve nem eléggé tisztított készítményekkel, melyek következtében gyakori a túladagolás és a fokozott toxicitás.]

Major László dr.

Levomethadyl acetát dózistól függő hatása opiátfüggők gyógykezelésére. Eissenberg, Th. és mtsai (John Hopkins University School of Medicine, Dept. of Psychiatry and Behavioral Sciences, Behavioral Pharmacology Research Unit, 5510 Nathan Shock Drive, Baltimore, MD. 21224–6823, USA [Parm D. Rolley E Johnson]): JAMA, 1997, *277*, 1945.

Az USA-ban a kábítószer-fogyasztók között az opiátfüggők okozzák a legtöbb egyéni és népegészségügyi problémát. 1993-as adatok alapján 586 ezer amerikai használ opiátot hetenként legalább egyszer. Mint ismeretes, opiátfüggők kezelésére ez ideig a methadont alkalmazták. A methadonnál, az első 25 éves alkalmazása során, a megfelelő dózis kiválasztása eléggé vitatott. Mostanában az opiátfüggők kezelésében csak a magas methadon- dózis eredményez jó hatást.

A Food and Drug Administration (FAO) 1993-ban hagyta jóvá a levomethadyl acetat hydrochlorid (LAAM) alkalmazását, mint egy hosszú hatású μ-agonistát az opiátfüggők gyógyszeres kezelésére.

A szerzők opiátfüggők gyógyítására a LAAM különböző dózisának klinikai hatását hasonlították össze. A vizsgálatot 17 héten keresztül, randomizált, kontrollált, dupla vak, párhuzamos csoportokon végezték. 180 személy hetente háromszor (hétfő, szerda, péntek) per os adva 25, 25, 35; 50, 50, 70 és 100, 100, 140 mg LAAM-ot kapott. A gyógymód hatásosságáról egyrészt a betegek beszámolója, másrészt a vizelet opiáttartalmának vizsgálata alapján győződtek meg. A kábítószer-fogyasztás a kezelés alatt, a vizsgált esetekben független volt a nemtől és a dózistól. A betegek saját beszámolóik alapján, az alkalmazott dózisnak megfelelően, csökkenő mennyiségben használtak heroint. Végső értékelés szerint a magas dózissal kezeltek 30 nap alatt 2,5-szer, a középső és alacsony dózissal kezeltek 4,1-szer, illetve 6,3-szor használtak heroint (magas dózissal, szemben az alacsonnyal, $p < 0,05$); a vizeletanalízis hasonló eredményt adott. Átfogóan 20 beteg (34%) az 54-ből magas dózisú kezelés esetében abstinens maradt a következő négy hétben, szemben a közepes dózisú alkalmazottakkal 8 (14%) az 59-ből és 7 (11%) a 62 alacsony dózist kapott patiensekkel ($p < 0,01$).

A betegek saját beszámolója és a vizeletanalízis adatai alapján megállapítható, hogy több mint 90%-kal csökkent az opiát használata a magas dózisú csoportnál, összehasonlítva a kezelés előtti szinttel. Végső sorban megállapítható, hogy opiátpótlási kezelésnél a LAAM lényegesen csökkenti a kábítószer használatát, klinikai hatása pedig a dózis mennyiségétől függ.

Rengei Béla

Franciaországban a cannabis veszélyére hívják fel a figyelmet. Meijer van Putten, J. B. Ned. Tijdschr. Geneesk., 1997, *141*, 805.

Március végén a francia Academie des Sciences egy jelentésében figyelmezteti a tagokat, hogy a cannabis használat psychés zavarokat és viselkedési elváltozásokat okozhat. Valószínűleg a franciák offenzívát viselnek a lágy drogok ellen, a vizsgálatok államtitkára, François d'Aubert meg is vastagítja a hírlaphírt. Azt állítja, hogy a cannabis légzésleállást okozhat, immunosuppressiv hatású, csökkenti az emlékezést és a tanulási képességet. D'Aubert azzal fejezi be a cikkét, hogy a cannabis szabaddá tétele (depenalisation) nem engedhető meg Franciaországban. A már hosszabban tartó viszálykodás Hollandia és Franciaország között valószínűvé teszi, hogy a jelentés pontosan egybeesett a nyolcadik nemzetközi konferenciával, mely a gyógyszermegszokással foglalkozik (Le Monde, március 29.). Az Academie des Sciences jelentésében azt írta, hogy bár a cannabis csak csekély kötődést szokott okozni, de az új fajták, mint az ún. vörös cannabis 20%-ban tartalmazhat tetrahydrocannabinolt, mely hasonló kombinációban psychés problémákhoz és viselkedési bajokhoz vezethet. Bernard Koucher és Michele Barzach, két régebbi egészségügyi miniszter, hevesen protestáltak, amikor a francia kormány nyilatkozott a cannabisról. Bernard Koucher arra mutatott rá, hogy több előadás éppen ellenkező véleményről számolt be, ugyanis a cannabis kedvező és terápiás hatású, „de egy külföldi tudományos megállapítás elegendő alapot ad a kétségeknek", mondta Koucher.

Ribiczey Sándor dr.

Virágzik a drogkultúra az interneten. Meijer van Putten, J. B. Ned. Tijdschr. Geneesk., 1997, *141*, 1405.

Mialatt Borst miniszter „elviselhetetlennek" minősíti, hogy bárki az interneten át orvosságokat rendelhet a patikáknál, és ígéretet tett arra, hogy tárgyalni fog erről az internettel (De Volkskrant, június 20.). Az USA-ban azon dolgoznak, hogy a WEB-en át a drogkultura virágozzék (New York Times, június 20.). Felborul a „drogok miatti háború", ha a WEB-en át (The New York Times, június 20.) hozzájuthatnak a tizenévesek, akik közvetlen összeköttetésben állnak egy computerrel, LSD-t, heroint és kokaint használnak, és állami áron juthatnak hozzá a marihuanához és metamfetaminhez („speed"). Vannak beszélgetések, melyekben arról van szó, hogy heroint fognak használni, és százak postán ajánlják a „legal highs"-eket és hallucinogéneket, bár az USA kormánya börtönnel bünteti mindezeket. A High Times, egy húsz éve megjelenő havilap, mely teljesen a marihuana kulturát propagálja, havonta 200 000 példányban jelenik meg, 85% férfi, 43% egyetemi hallgató, 64% 18–24 éves, 12% 25–28 éves olvassa. A Web oldalon közlik, hogy a használók legalább 18 évesek vagy öregebbek legyenek. Hazug információk terjedtek el az internetnél. Így pl. kérdezték, hogy biztonságos-e a metamfetamint alkohollal együtt fogyasztani. Igen, volt a válasz: „bármennyit ihatsz utána". Az Anti-Drug Community Coalitions of America szóvivője, Kellie Foster közben közölte, hogy az internet bekapcsolódása miatt vesztésre áll a drogok elleni harc ügye. Míg az antidrog lobby azon van, hogy az USA legeldugottabb helyén is terjessze a drogok elleni tevékenységét, a „tedd magad" egyesület teljesen a droghasználat mellett agitál. Kérdés, hogy a szervezet eleget tud-e tenni a csábító marihuana mellettiekkel szemben.

Ribiczey Sándor dr.

A HOSSZÚ TÁVÚ MEGOLDÁS

Diane 35

Ciproteronacetát / etinilösztradiol

Acne

Seborrhoea

Hirsutismus

Nők hyperandrogen tüneteinek kezelésére

Fogamzásgátló hatása kiváló, megbízhatósága megegyezik a korszerű, kombinált hormonális anticoncipiensekével

SCHERING

További információval készséggel áll rendelkezésére a SCHERING Kft.
1122 Budapest, Maros u. 19–21. Telefon: 202-5054 · Fax: 212-2966

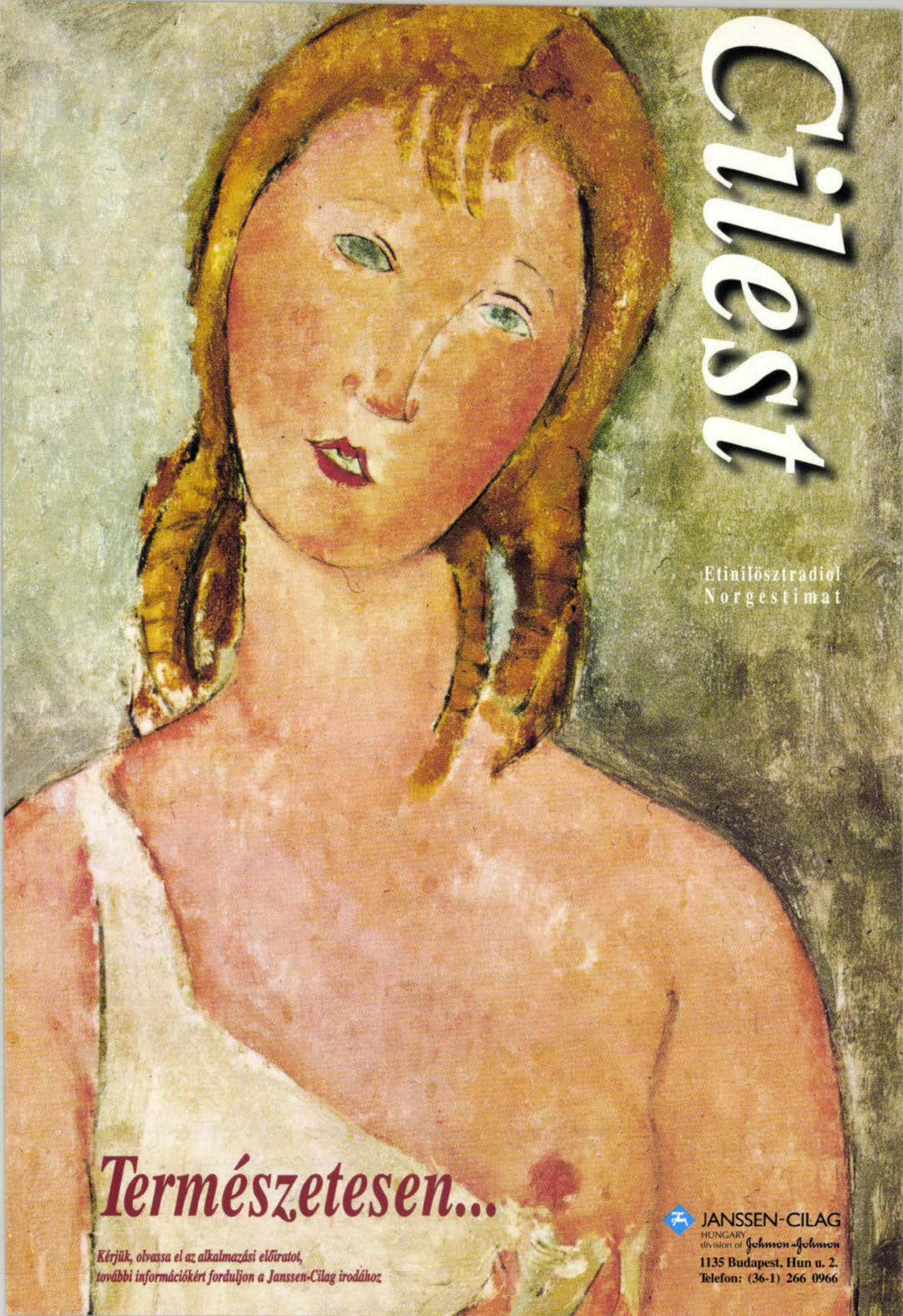
Az Országos Gyógyszerészeti Intézetben 1998. január 1. és január 31. között törzskönyvezett gyógyszerkészítmények

Készítmény neve	Előállító	Hatóanyag(ok) neve	Hatóanyag(ok) tart.	Hatástani besorolás
Tisasen A+B 10 filmtabletta	ICN Alkaloida	szennozid A+B	10 mg	hashajtó
Tisasen A+B 20 filmtabletta	ICN Alkaloida	szennozid A+B	20 mg	hashajtó
Ecolicin szemkenőcs	Interpharm	erythromycinum	17,5 mg/3,5 g	szemészeti
		colistinum	17,5 mg/3,5 g	fertőzésellenes szer
Lamisil 1% spray	Novartis	terbinafinium chloratum	1%	gombaellenes készítmény
Lamisil 1% oldat	Novartis	terbinafinium chloratum	1%	gombaellenes készítmény
Heparin Al 30 000 gél	Aliud	heparinum natricum	30 000	varicositasellenes szer
HF 11 hemofiltratiós oldat	Fresenius Medical Care	elektrolitok	-	hemofiltrációs oldat
HF 23 hemofiltratiós oldat	Fresenius Medical Care	elektrolitok	-	hemofiltrációs oldat
Vonum cutan kenőcs	Lichtenstein	indometacinum	50 mg	ízületi
		polidocanolum	50 mg	fájdalomcsillapító szer
Laxbene filmtabletta	Merckle	bisacodylum	5 mg	hashajtó
		simeticonum	10 mg	
Laxbene végbélkúp	Merckle	bisacodylum	0,01 g/kúp	hashajtó
		simeticonum		
Lignospan Special oldat injekcióhoz	Septodont	lidocainum	36 mg	helyi
		adrenalinum	0,0225 mg	érzéstelenítőszer
Fareston 60 mg tabletta	Orion	toramifenum	60 mg	daganatellenes szer
E-Z-HD por szuszpenzióhoz	E-Z-EM Inc	barium sulfuricum	~340 g	röntgenkontrasztanyag
E-Z-Paque por szuszpenzióhoz	E-Z-EM Inc	barium sulfuricum	~177 g	röntgenkontrasztanyag
E-Z-CAT szuszpenzió koncentrátum	E-Z-EM Inc	barium sulfuricum	~11 g/225 ml	röntgenkontrasztanyag
E-Z-GAS pezsgő granulátum	E-Z-EM Inc	natrium hydrogencarbonicum	2,2/4g	röntgenkontrasztanyag
		acidum citricum	1,53/4 g	
Polibar ACB por szuszpenzióhoz 397 g	E-Z-EM Inc	barium sulfuricum	~373 g	röntgenkontrasztanyag
Polibar ACB por szuszpenzióhoz 567 g	E-Z-EM Inc	barium sulfuricum	~533 g	röntgenkontrasztanyag
Polibar ACB por szuszpenzióhoz 680 g	E-Z-EM Inc	barium sulfuricum	~640 g	röntgenkontrasztanyag
Polibar Rapid szuszpenzióhoz 600 ml	E-Z-EM Inc	barium sulfuricum	~600 g	röntgenkontrasztanyag
Prokain klorid 1% injekció, 50 ml	Human	procainum chloratum	1%	helyi érzéstelenítőszer
Prokain klorid 1% injekció, 100 ml	Human	procainum chloratum	1%	helyi érzéstelenítőszer
Rigevidon 21+7 drazsé	Richter	aethinyloestradiolum	0,03 mg|0,04 mg|0,03 mg	orális fogamzásgátlószer
		levonorgestrelum	0,05|0,075 mg|0,125 mg	
Tri-regol 21+7 drazsé	Richter	aethinyloestradiolum	0,03 mg	orális fogamzásgátlószer
		levonorgestrelum	0,15 mg	
Ubretid 0,5 mg/ml injekció	Nycomed	ditigminium bromatum	0,5 mg/ml	parasympathicomimeticum
Ubretid 5 mg tabletta	Nycomed	ditigminium bromatum	5 mg	parasympathicomimeticum
Agapurin 600 mg retard filmtabletta	Slovakopharma	pentoxifyllinum	600 mg	perifériás értágító
Nasonex 0,05% orrspray	Schering-Plough	mometasonum furoicum	0,05%	allergiaellenes szer
Multi-tabs vitamin ACD cseppek	Ferrosan	colecalciferolum	400 NE	multivitamin
		retinolum	1000 NE	
		acidum ascorbicum	35 mg	

Készítmény neve	Előállító	Hatóanyag(ok)		Hatástani besorolás
		neve	tart.	
Aricept 5 mg filmtabletta	Pfizer	donepezilium chloratum	5 mg	parasympathicomimeticum
Aricept 10 mg filmtabletta	Pfizer	donepezilium chloratum	10 mg	parasympathicomimeticum
Zerit 15 mg kapszula	BMS/Pharmavit	stavudinum	15 mg	HIV-ellenes szer
Zerit 20 mg kapszula	BMS/Pharmavit	stavudinum	20 mg	HIV-ellenes szer
Zerit 30 mg kapszula	BMS/Pharmavit	stavudinum	30 mg	HIV-ellenes szer
Zerit 40 mg kapszula	BMS/Pharmavit	stavudinum	40 mg	HIV-ellenes szer
Zerit por oldathoz	BMS/Pharmavit	stavudinum	0,20 g/12,0 g	HIV-ellenes szer
Dolobene gél	Merckle	heparinum natricum dexpanthenolum dimethylsulfoxydatum hydricum	50 000 NE/100 g 2,5 g/100 g 16,66 g/100 g	lokális fájdalomcsillapító szer
Alprox 0,25 mg tabletta	Orion/Chinoin	alprazolamum	0,25 g	anxiolyticum
Pirabene 800 mg filmtabletta	Merckle	piracetamum	800 mg	psychostimuláns
Pirabene 1200 mg filmtabletta	Merckle	piracetamum	1200 mg	psychostimuláns
Omyprex 20 mg kapszula	Biogal	omeprazolum	20 mg	protonpumpa inhibitor
Dexabene 4 mg injekció	Merckle	dexamethasonum phosphoricum	4 mg	szisztémás kortikoszteroid
Dexabene 8 mg injekció	Merckle	dexamethasonum phosphoricum	8 mg	szisztémás kortikoszteroid
Visipaque 150 mgI/ml röntgen kontrasztanyag, 50 ml	Nycomed	iodixanolum anhydricum	150 mg	röntgenkontrasztanyag
Visipaque 150 mgI/ml röntgen kontrasztanyag, 200 ml	Nycomed	iodixanolum anhydricum	150 mg	röntgenkontrasztanyag
Visipaque 270 mgI/ml röntgen kontrasztanyag, 20 ml	Nycomed	iodixanolum anhydricum	270 mg	röntgenkontrasztanyag
Visipaque 270 mgI/ml röntgen kontrasztanyag, 50 ml	Nycomed	iodixanolum anhydricum	270 mg	röntgenkontrasztanyag
Visipaque 270 mgI/ml röntgen kontrasztanyag, 100 ml	Nycomed	iodixanolum anhydricum	270 mg	röntgenkontrasztanyag
Visipaque 270 mgI/ml röntgen kontrasztanyag, 200 ml	Nycomed	iodixanolum anhydricum	270 mg	röntgenkontrasztanyag
Visipaque 320 mgI/ml röntgen kontrasztanyag, 20 ml	Nycomed	iodixanolum anhydricum	320 mg	röntgenkontrasztanyag
Visipaque 320 mgI/ml röntgen kontrasztanyag, 50 ml	Nycomed	iodixanolum anhydricum	320 mg	röntgenkontrasztanyag
Visipaque 320 mgI/ml röntgen kontrasztanyag, 100 ml	Nycomed	iodixanolum anhydricum	320 mg	röntgenkontrasztanyag
Visipaque 320 mgI/ml röntgen kontrasztanyag, 200 ml	Nycomed	iodixanolum anhydricum	320 mg	röntgenkontrasztanyag
Dilatrend 6,25 mg tabletta	Boehringer Mannheim	carvedilolum	6,25 mg	vérnyomáscsökkentő-szer
Dilatrend 12,5 mg tabletta	Boehringer Mannheim	carvedilolum	12,5 mg	vérnyomáscsökkentő-szer
Rantudil forte kapszula	Bayer	acemetacinum	60 mg	nem szteroid gyulladásgátló
Rantudil retard kapszula	Bayer	acemetacinum	90 mg	nem szteroid gyulladásgátló
Levovist 2,5 g ultrahangos kontrasztanyag	Schering	D-galactosum acidum palmitinicum	2,4975 g 0,0025 g	kontrasztanyag
Levovist 4 g ultrahangos kontrasztanyag	Schering	D-galactosum acidum palmitinicum	3,996 g 0,004 g	kontrasztanyag
Quamatel 10 mg filmtabletta	Richter	famotidinum	10 mg	H_2 receptor-gátló
Ferplex ivóoldat	Italfarmaco	ferrum proteinum succinylicum	0,8 g/15 ml	vaskészítmény
Ferplex por tasakban	Italfarmaco	ferrum proteinum succinylicum	0,8 g/5 g	vaskészítmény

Megjegyezzük, hogy a törzskönyvezett gyógyszerkészítmények csak az Országos Gyógyszerészeti Intézet forgalomba hozatali engedélyével – a Népjóléti Közlönyben történő kihirdetés után – kerülhetnek forgalomba.

Dr. Hardy Gézáné – OGYI Törzskönyvező Osztály
(*Budapest*, Zrínyi u. 3. 1051)


Cilest
Etinilösztradiol
Norgestimat
Természetesen...
Kérjük, olvassa el az alkalmazási előiratot,
további információkért forduljon a Janssen-Cilag irodához
JANSSEN-CILAG
HUNGARY
division of Johnson-Johnson
1135 Budapest, Hun u. 2.
Telefon: (36-1) 266 0966

HÍREK

A **Magyar Diabetes Társaság a XIV. Kongresszusát** *1998. április 17–19 (péntek–vasárnap)* között rendezi Egerben.
Helyszín: Eszterházy Károly Tanárképző Főiskola, Eger, Eszterházy tér 1.)

Tudományos program:

Április 17., péntek A terem
08.30–09.00 Megnyitó
09.00–11.00 Plenáris ülés
A diabetológia aktuális kérdései
Üléselnök: *Halmos Tamás dr., Jermendy György dr.*
Külföldi előadók
1. *Pánczél Pál dr.*, Külkey Orsolya dr., Luczay Andrea dr., Bornemissza Beryll, Illyés György dr., Halmos Tamás dr., Blatniczky László dr., Baranyi Éva dr., Mészáros József dr., Kerényi Zsuzsa dr., Gerő László dr., Tamás Gyula dr., Ábel Tatjána dr., Hosszúfalusi Nóra dr., Horváth Laura dr., Madácsy László dr., Romics László dr.* (Semmelweis OTE III. Belklinika)*: Szigetsejt elleni cytoplazmatikus antitest (ICA) meghatározás a klinikai gyakorlatban.
2. *Winkler Gábor dr., Salamon Ferenc dr., Salamon Dániel dr., Speer Gábor dr., Szilvási István dr., Cseh Károly dr.* (Szent János Kórház II. Belosztály, Semmelweis OTE II. Belklinika, Árpád Kórház I. Belosztály, Budapest): Fokozott serum tumor necrosis (TNF)-α bioaktivitás: az obesitas-NIDDM kapcsolat kulcstényezője?
3. *Jermendy György dr.*, Balázsi Imre dr., Bruncsák András dr., Fövényi József dr., Gyimesi András dr., Hauk Péter dr., Hídvégi Tibor dr., Hódi Miklós dr., Juhász Elek dr., Kammerer László dr., Kassai F. Sándor dr., Kerényi Zsuzsa dr., Kovács András dr., Lukács Miklós dr., Neuwirth Gyula dr., Oroszlán Tamás dr., Rumi György dr., Ruzsa Csaba dr., Simon Kornél dr., Tamás Gyula dr., Tornóczky János dr., Vadász János dr., Valenta Borbála dr., Vándorfi Győző dr., Winkler Gábor dr.* (Fővárosi Bajcsy-Zsilinszky Kórház III. Belosztály)*: IDDM-betegek lispro-inzulin kezelésével szerzett tapasztalatok. Hazai, multicentrikus, nyílt klinikai vizsgálat első eredményei.
4. *Baranyi Éva dr., Mészáros József dr., Csákány György dr., Simon Judit dr., Rimanóczy Éva dr., Pánczél Pál dr., Tamás Gyula dr.* (Haynal Imre Egészségtudományi Egyetem, Semmelweis OTE I. és III. Belklinika): Cukorbeteg anyák gyermekeinek követéses vizsgálata: első eredmények
11.00–11.30 Szünet
11.30–13.15 Inzulinterápia
Üléselnök: *Tamás Gyula dr., Juhász Elek dr.*
5. *Iván Gabriella dr., Kerényi Zsuzsa dr., Kis-Gombos Piroska dr., Szajbert Teréz dr., Tamás Gyula dr.* (Szent Imre Kórház II. Belosztály, Semmelweis OTE I. Belklinika): Semilente insulinnal szerzett tapasztalataink kifejezett hajnali effektussal rendelkező IDDM-betegek esetében
6. *Tabák Gy. Ádám dr., Tamás Gyula dr., Kerényi Zsuzsa dr.* (Diabétesz Gondozási Nemzeti Központ, Semmelweis OTE I. Belklinika, Szent Imre Kórház II. Belosztály): Az inzulinigény szezonális változása
7. *Szajbert Teréz dr., Kerényi Zsuzsa dr., Iván Gabriella dr., Juhász Andrea dr., Tamás Gyula dr.:* Szent Imre Kórház II. Belosztály, Semmelweis OTE I. Belklinika: Lispro humán inzulin analóg allergia előzetes inzulin allergia esetében
8. *Fövényi József dr., Kocsis Győző dr.* (Péterfy utcai Kórház B Belosztály, Budapest): Intenzív inzulinkezelésen lévő rendszeresen gondozott IDDM-betegek hosszútávú anyagcserestabilitása a HbA_{1c} szintek tükrében
9. *Halmos Tamás dr., Kautzky László dr., Suba Ilona dr., Szilágyi Ruth dr.* (Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet, Belgyógyászat): Klasszikus Insulin-dependens diabetes mellitus bármely életkorban előfordulhat
10. *Kocsis Győző dr., Fövényi József dr.* (Péterfy utcai Kórház B Belosztály, Budapest): Napi kétszeri-, illetve intenzív inzulinkezeléssel (ICT) kezelt NIDDM-betegek hosszútávú anyagcserestabilitása a HbA_{1c} szintek tükrében
11. *Dömötör Erzsébet dr., Tamás Judit dr.* (MÁV Központi Rendelőintézet Cukorbeteggondozó, Budapest): Sikeres lehet-e a NIDDM-betegek ambuláns inzulin beállítása?
13.15 A Magyar Diabetes Társaság közgyűlése (határozatképtelenség esetén az új időpont: ápr. 18. 12.00 óra)
13.15 – Ebédszünet (14.30–15.00 poszterdemonstráció)
15.00–16.30 Szív- és érrendszeri elváltozások cukorbetegségben
Üléselnök: *Simon Kornél dr., Kempler Péter dr.*
12. *Pogátsa Gábor dr., Koltai Mária Zsófia dr., Pósa Ildikó, Kocsis Erzsébet dr.* (Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet, Kutatási Osztály): Vércukorcsökkentő sulfonylureák hatása egyes ritmuszavarokra, szívműködésre és halálozási arányra
13. *Koltai Mária Zsófia dr., György Margit dr., Piróth Zsolt dr., Pártos Oszkár dr., Pósa Ildikó, Pogátsa Gábor dr.* (Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet): Anyagcsere és beidegzési változások microvascularis anginában
14. *Fülöp Tibor dr., Hegedűs Ida dr., Neuwirth Gyula dr.* (DOTE Szív- és Tüdőgyógyászati Klinika, Kenézy Gyula Kórházi I. Belosztály, Debrecen): Szívizom-Doppler (DMI) vizsgálatok 1. típusú (IDDM) diabeteses betegeken
15. *Kőszegi Zsolt dr., Fülöp Tibor dr., Szakáll Szabolcs dr., Balkay László dr., Emri Miklós dr., Trón Lajos dr.* (DOTE Szív és Tüdőgyógyászati Klinika PET Centrum, Debrecen): Dinamikus ^{18}FDG-PET-vizsgálat a szívizom glukózfelvételének mérésére
16. *Farkas Katalin dr., Kolossváry Endre dr., Járai Zoltán dr., Dolgos László dr., Farsag Csaba dr., Kerényi Zsuzsa dr.* (Szent Imre Kórház I. és II. Belosztály, Budapest): Vasoconstrictor reflex vizsgálata diabetes mellitusban laser Dopplerrel
17. *Rejtő László dr., Káplár Miklós dr., Huszka Marianna dr., Szabó Krisztina dr., Udvardy Miklós dr.* (DOTE II. Belklinika, Debrecen): Komplex endothelium-funkció vizsgálatok a vascularis eredetű diabeteses szövődményekben
16.30–17.00 Szünet
17.00–18.00 Bayer szimpózium
A NIDDM és terápiája új megközelítésekben
Üléselnök: *Simon Kornél dr.*
Halmos Tamás dr. (Országos Korányi Intézet): A NIDDM korszerű értelmezése
Császár Albert dr. (Semmelweis OTE III. Belklinika): Hyperinsulinaemia és dyslipoproteinaemia összefüggései NIDDM-ben
Jermendy György dr. (Bajcsy-Zsilinszky Kórház III. Belosztály): Az acarbose (Glucobay) terápia lehetőségei
18.00–18.30 Szünet
18.30–19.30 Novo-Nordisk szimpózium
Üléselnök: *Gerő László dr.*
Kerényi Zsuzsa dr. (Szent Imre Kórház, Budapest): A hajnali jelenség
Barkai László dr. (Haynal Imre ETE II. Gyermekgyógyászati Tanszék, Miskolc): A hajnali jelenség kezelése serdülőkorban
Gyimes András dr. (Pándy Kálmán Kórház, Gyula): NovoLet életminőség felmérés Magyarországon
Hídvégi Tibor dr. (Petz Aladár Kórház, Győr): Anyagcserehelyzet felmérése öt évnél régebben orális kezelésben részesült betegek körében

Április 17., péntek B terem
11.30–13.15 Gyermek- és serdülőkori diabetes mellitus
Üléselnök: *Madácsy László dr., Soltész Gyula dr.*
18. *Barkai László dr., Vámosi Ildikó dr., Lukács Katalin* (HIETE II. Gyermekgyógyászati Tanszék és Megyei Kórház Gyermekegészségügyi Központ, Miskolc): Csökkent hypoglykaemiaérzet diabeteses gyermekekben: gyakoriság és összefüggés a súlyos hypoglykaemiák előfordulásával
19. *Gyűrűs Éva dr., Hermann Róbert dr., Soltész Gyula dr.* (POTE) Gyermekklinika, Pécs): Diabeteses ketoacidosis a gyermekkorban (Az elmúlt tíz év kezelési tapasztalatai)
20. *Mosdósi Bernadett dr., Hermann Róbert dr., Soltész Gyula dr.* (POTE Gyermekklinika, Pécs): Gyermekkori insulindependens diabetes mellitus kezelési protokolljainak összehasonlító vizsgálata
21. *Hermann Róbert dr., Antti-Pekka Laine dr., Jorma Ilonen dr., Niederland Tamás dr., Kozári Adrienn dr., Soltész Gyula dr.* (POTE Gyermekklinika, Pécs; Petz Aladár Megyei Kórház, Győr; Unversity of Turku, Turku): A permanens és a transiens neonatalis diabetes két különböző betegség?
22. *Nagy-Szakáll Zsuzsanna dr., Blatniczky László dr.* (Budai Gyermekkórház, Budapest): Inzulinkötő kapacitás vizsgálata IDDM-es gyermekekben a humán inzulin kezelés korszakában
23. *Péter Ágnes dr., Nagy-Szakáll Zsuzsanna dr., Blatnczky László dr., Péter Ferenc dr.* (Budai Gyermekkórház, Budapest): Intenzív konzervatív inzulinkezelésben részesülő IDDM-es gyermekek csontdenzitometriás vizsgálata
24. *Megyesiné Kovács Lívia dr., Bán Péter dr., Benkő Katalin dr., Kürti Kálmán dr., Román Ferenc dr.* (Szeged MJV Önkor-

mányzat Gyermekkórház-Rendelőintézet, Ifjúsági Szakorvosi Ellátás, Gyermek- és Serdülő Pszichiátriai Szakrendelés és Gondozó, Szeged): Serdülőkorú 1. típusú diatebes mellitusos gyermekek énképének vizsgálata

15.00–16.30 Oxidatív stressz diabetes mellitusban

Üléselnök: *Korányi László dr., Oroszlán Tamás dr.*

25. *Wagner Zoltán, Wittmann István dr., Belágyi József dr., Pótó László dr., Nagy Judit dr.* (POTE II. Belklinika, Központi Kutatólaboratórium, Pécs): A nem-enzimatikus glikáció szabad gyökös háttere

26. *Wittmann, István dr., Kőszegi Tamás dr., Kovács Brigitta, Kátai József, Wagner László dr., Nagy Judit dr.* (POTE II. Belklinika Klinkai Kémiai Intézet, Pécs): Az inzulin nitrogén monoxid és szuperoxid szabad gyök termést indukál humán thrombocytákban

27. *Farkas Klára dr., Sármán Beatrix dr., Szaleczky Erika dr., Herold Magdolna, Somogyi Anikó dr.* (Fővárosi Bajcsy-Zsilinszky Kórház III. Belosztály, Semmelweis OTE II. Belklinika, Országos Onkológiai Intézet, Budapest): Az A-vitamin koncentráció vizsgálata 1. típusú cukorbetegekben

28. *Pusztai Péter dr., Szaleczky Erika dr., Sármán Beatrix dr., Kocsis Ibolya dr., Somogyi Anikó dr.* (Semmelweis OTE II. Belklinika, Budapest): Intenzifikált inzulinkezelésben részesülő 1. típusú cukorbetegek antioxidáns statusa

29. *Sármán Beatrix dr., Farkas Klára dr., Tóth Miklós dr., Somogyi Anikó dr.* (Semmelweis OTE II. és I. Belklinika, Bajcsy-Zsilinszky Kórház III. Belosztály, Budapest): Az endothelin-1 szerepének vizsgálata insulin-dependens diabetes mellitusban.

30. *Molnár Jeannette dr., Sármán Beatrix dr., Pusztai Péter dr., Kocsis Ibolya dr., Somogyi Anikó dr.* (Semmelweis OTE II. Belklinika, Budapest): Intenzifikált inzulinkezelésben részesülő 1. típusú cukorbetegek szérum szelénkoncentrációja

Április 17., péntek C terem

11.30–13.15 A metabolikus X-syndroma és a NIDDM klinikai vonatkozásai

Üléselnök: *Tornóczky János dr., Winkler Gábor dr.*

31. *Hídvégi Tibor dr., Háziorvosi Munkacsoport, Hetyési Katalin dr., Gőcze Péter dr., Biró Lajos dr.* (Petz Aladár Kórház, Győr, OÉTI, Budapest): Metabolikus x syndroma vizsgálatok Győr-Moson-Sopron megyében

32. *József Ildikó dr., Gyulai Magdolna dr., Kóródi Tünde dr., Roth Tiborné, Klein Istvánné, Simon Kornél dr.* (Szent György Kórház II. Belosztály, Székesfehérvár): A metabolikus syndromához kapcsolható fenotípus és a hyperinsulinaemia közti kapcsolat

33. *Miléder Margit dr., Holler Olga dr., Vándorfi Győző dr.* (Fourmed Egészségügyi Szolgáltató Kft. és Veszprém Megyei Csolnoky Ferenc Kórház, Belgyógyászati és Diabetes Centrum, Veszprém): Városi foglalkoztatottak multimetabolicus syndromára jellemző adatai szűrővizsgálat előtt I.

34. *Holler Olga dr., Vándorfi Győző dr.* (Fourmed Egészségügyi Szolgáltató Kft. és Veszprém Megyei Csolnoki Ferenc Kórház Belgyógyászati és Diabetes Centrum, Veszprém): Városi foglalkoztatottak multimetabolicus syndromára jellemző adatai szűrővizsgálat előtt II.

35. *Blatniczky László dr., Nagy-Szakáll Zsuzsanna dr., Péter Ágnes dr.* (Budai Gyermekkórház, Budapest): Születési súly és gyermekkori elhízás, mint a multimetabolikus szindróma rizikófaktora (?)

36. *Suba Ilona dr., Kautzky László dr., Halmos Tamás dr.* (Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet Belgyógyászat, Budapest): Proinzulin tanulmányok egészséges, x-szindrómás, 2. típusú cukorbeteg, csökkent glukóztoleranciájú és elhízott egyénekben

37. *Gyulai Magdolna dr., József Ildikó dr., Roth Tiborné, Klein Istvánné, Simon Kornél dr.* (Szent György Kórház II. Belosztály, Székesfehérvár): Intermittáló insulin kezelés NIDDM-ben

15.00–16.30 Szemészeti szövődmények

Üléselnök: *Brooser Gábor dr., Kerényi Zsuzsa dr.*

38. *Cseh Károly dr., Winkler Gábor dr., Salamon Ferenc dr., Salamon Dániel dr., Speer Gábor dr., Otto Dworak dr.* (Árpád Kórház I. Belgyógyász, Szent János Kórház II. Belosztály, Semmelweis OTE III. Belklinika, Institut für Path, Friedrich A. Univ. Erlangen): Emelkedett serum intraleukin (IL)-12 koncentráció retinopathiával szövődött és azzal nem járó diabetesben megbetegedetteken

39. *Kappelmayer Mária dr.* (Kenézy Gyula Kórház Szemészeti Osztály, Debrecen): Retinopathiában szenvedő cukorbetegek von Willebrand faktor antigén és α-2-macroglobulin szintjének vizsgálata

40. *Vastag Oszkár dr., Tornóczky János dr., Sisák Júlia dr., Hoffman Erzsébet dr., Ulrich Gabriell dr.* (Megyei Kórház Szemészet és IV. Belosztály, Szekszárd): A retinorenalis microangiopathia diabetesben

41. *Őri Zsolt dr., Szabados Edit dr., Rózsa Mariann dr., Staud Dóra dr., Salacz György dr.* (Semmelweis OTE II. Szemklinika, Budapest): Diabeteses betegek gondozása során nyert tapasztalatink

42. *Szabados Edit dr., Őri Zsolt dr., Rózsa Mariann dr., Staud Dóra dr., Salacz György dr.* (Semmelweis OTE II. Szemklinika, Budapest): Dabeteses betegeken phakoemulsifikációs technikával végzett katarakta műtétek során nyert tapasztalataink.

43. *Aczél Klára dr.* (MH Központi Honvédkórház, Budapest): A diabeteses üvegtesti vérzés echomorphológiájáról

Április 18., szombat A terem

08.30–10.30 Plenáris ülés

A Diabetológia aktuális kérdései

Üléselnök: *Fövényi József dr., Pogátsa Gábor dr.*

44. *Korányi László dr., Morva Ágota, Groop Leif Dr., Vaag A., Kurucz István dr.* (Szívközpont Alapítvány, Balatonfüred; Wallenberg Laboratórium, Malmö; Biorex Rt., Veszprém): Örökletes cheperon-gén eltérés diabetesben Genetikai marker vagy a diabeteses szövődmények kialakulásának egyik oka?

45. *Kis István dr., Császár Albert dr., Kerkovits Lóránt dr., Romics László dr., Farsang Csaba dr., Akócsi Katalin dr., Ferenczi Sándor dr., Grosz Mária dr., Kulcsár Imre dr., Lőcsey Lajos dr., Sámik József dr., Solt István dr., Szegedi János dr., Tóth Eszter dr., Wágner Gyula dr.* (EuroCare Magyarország Nephrologiai Hálózat, Szent Imre Kórház I. Belosztály, Semmelweis OTE III. Belklinika): Az Ace gén polimorfizmus és az ACE-gátló kezelés diabetes mellitus okozta veseelégtelenségben

46. *Palicz Tamás dr., Halmos Tamás dr., Szalai Csaba dr., Szombathy Tamás dr., Őry Zsolt dr., Romics László dr., Császár Albert dr.* (Semmelweis OTE III. Belklinika, II. Szemészeti Klinika, Heim Pál Gyerekkórház, Budapest): ACE gén és ATRI gén polimorfizmus szerepe II. típusú diabeteses retinopathiás betegekben

47. *Kalina Ákos dr., Császár Albert dr., Hermányi István dr., Iván László dr., Troznai Tibor dr., Kovács Margit, Romics László dr.* (MÁV Kórház Budapest, Semmelweis OTE III. Belklinika, Erzsébet Kórház Budapest, Semmelweis OTE Gerontológiai Intézet): A polipoprotein E genetikai polimorfizmusa NIDDM-ben szenvedő betegekben

48. *Somogyi Anikó dr., Szaleczky Erika dr., Pusztai Péter dr., Farkas Klára dr., Sármán Beatrix dr.* (Semmelweis OTE II. Belklinika, Országos Onkológiai Intézet, Bajcsy-Zsilinszky Kórház, Budapest): A zsíroldékony antioxidáns vitaminok koncentrációjának alakulása I. típusú cukorbetegségben és dyslipidaemiában

49. *Tamás Gyula dr., Kerényi Zsuzsa dr., Tabák Gyula dr., Baranyi Éva dr., Csákány M. György dr.* (Diabétesz Gondozási Nemzeti Központ, Semmelweis OTE I. Belklinika, Szent Imre Kórház II. Belosztály, Haynal Imre Egészségtudományi Egyetem Diabetológiai Szakambulancia és Szülészeti Osztály, Budapest): IDDM asszonyok követése évekkel szülésük után: első eredmények

50. *Gerő László dr., Földes Katalin dr., Barna István dr., Jansen Judit, Járay Jenő dr., Perner Ferenc dr., de Chatel Rudolf dr.* (Semmelweis OTE I. Belklinika, Transzplantációs és Sebészeti Klinika): Napszaki vérnyomásingadozás vesetranszplantált diabeteses betegeken – israpidin hatása a nokturnális hypertoniára

51. *Hosszúfalusi Nóra dr., Pánczél Pál dr., Jánoskuti Lívia dr., Prohászka Zoltán dr., Karádi István dr., Ábel Tatjána dr., Romics László dr.* (Semmelweis OTE III. Belklinika,Budapest). A dysglykaemia és a csökkent béta-sejt működés, mint cardiovascularis rizikófaktor „ép" szénhidrát anyagcseréjű ischaemiás szívbetegekben

10.30–11.00 Szünet

11.00–12.00 Plenáris ülés

Üléselnök: *Halmos Tamás dr., Jermendy György dr.*

Pályázatok eredményhirdetése

12.00–13.30 A Magyar Diabetes Társaság közgyűlése

Program:

- Főtitkári beszámoló
- Ifjúsági felelős beszámolója
- Pénztárosi beszámoló
- Számviteli Bizottság beszámolója
- Egyebek: alapszabály módosítása
- EASD 2002 (Budapest) előkészületek

13.30–14.30 Ebéd (14.30–15.00 posztdemonstráció)
15.00–16.30 Idegrendszri szövődmények
Üléselnök: *Gyimes András dr., Kautzky László dr.*
52. *Kempler Péter dr., Solomon Tesfaye dr., Lynda Chaturvedi, Lynda Stevens, Kerényi Zsuzsa dr., Tamás Gyula dr., John D. Fuller, EURODIAB IDDM Study Group* (Semmelweis OTE I. Belklinika, Szent Imre Kórház II. Belosztály, Royal Hallamshire Hospital Sheffield, Dept of Epidemiology University College London): A diabeteses autonom neuropathia prevalenciája és rizikófakorai: a EURODIAB IDDM Szövődmény Vizsgálat
53. *Keresztes Katalin dr., Barna István dr., Marton Anna dr., Hermányi Zsolt dr., Jakab Zsuzsanna, Varga Péter, Kempler Péter dr., de Chatel Rudolf dr.* (Semmelweis OTE I. Belklinika, Budapest): Az autonom neuropathia, a hypertonia és a microalbuminuria összefüggése nem-insulindependens diabetes mellitusban
54. *Lengyel Csaba dr., Török Tamás dr., Várkonyi Tamás dr., Légrády Péter, Paprika Dóra, Kempler Péter dr., Rudas László dr., Lonovics János dr.* (Szent-Györgyi Albert OTE I. Belklinika, Belgyógyászati Intenzív Osztály, Semmelweis OTE I. Belklinika): Baroreflex szenzitivitás vizsgálata polyneuropathiával szövődő insulin-dependens cukorbetegségben
55. *Tarnóczky János dr., Czuczor Judit dr., Paszorak Erzsébet dr., Bordy Zsuzsa dr.* (Megyei Kórház IV. Belosztály és Izotóp Laboratórium, Szekszárd): A tápcsatorna autonomneuropathiája diabetesben – változatos funkcionális károsodások
56. *Telegdi András dr., Winkler Gábor dr., Székely György dr., Bános Csaba dr., Hajós Péter dr., Pál Borbála dr., Szilvás Ágnes dr., Rábai Kálmán dr., Salamon Ferenc dr.* (Szent János Kórház I. és II. Belosztály, Budapest): A 3D ultrahanggal kivitelezett, illetve a dinamikus scintigraphiás gyomorürülés vizsgálat jelentősége diabeteses betegek gyomormotilitási zavarainak korai felismerésében
57. *Gaál Zsolt dr., Ésik Katalin dr., Valenta Borbála dr., Kolozsy Zoltán dr., Olvasztó Zoltán dr.* (Jósa András Kórház IV. Belosztály, Urológiai Osztály, Nyíregyháza): Erectilis dysfunctio és diabetes
16.30–17.00 Szünet
17.00–18.00 Pharmacia & Upjohn szimpózium
Üléselnök: *Tornóczky János dr.*
Udvardy Miklós dr. (DOTE II. Belklinika): A glipizid serkenti az in vitro plazmin generációt és az alvadékoldást
Szalka András dr. (Szent László Kórház, Budapest): A clindamycin szerepe a „diabeteses láb" infekcióinak kezelésében
Fekete Ferenc dr. („Mr. Clinic" Rendelő, Budapest): Cukorbetegek erekciós panaszainak kezelési lehetőségeiről az elmúlt 10 év tapasztalatai alapján
18.00–18.30 Szünet
18.30–19.30 Lilly Hungária szimpózium

Április 18., szombat B terem
08.30–10.30 Nővér-szekció
Üléselnök: *Vándorfi Győző dr.*
Halmos Tamás dr.: Megnyitó
Tömör Csabáné: Elnöki beszámoló
Vezetőségválasztás
Dr. Halmos Tamásné, Kautzky László dr.: A diabetológiai szakasszisztensek képzésének eddigi eredményei (5 perc)
Szamosvári Mariann, Bosits Istvánné, Móróné Varga Mária, Taba Istvánné, Szőllősi Dezsőné, Nagy Zoltánné: Multicentrikus lábvizsgálat eredményei cukorbetegségben (5 perc)
Négrádi Éva: Pszichés vezetés sajátosságai különböző korú diabeteses gyermekeknél (5 perc)
Székely Katalin: A diéta oktatásának diabetesben alkalmazható formái (5 perc)
Nagy Béláné, Forrás Béláné, Horváth Tamásné: A diabetológiai szaknővér szerepe a diabeteses láb gondozásában (5 perc)
Tömör Csabáné: Társosztályokon fekvő cukorbetegek gondozása (5 perc)
Vita
A vezetőségválasztás erdményhirdetése
15.00–16.30 Bimoclomol tanulmányok
Üléselnök: *Romics László dr., Vándorfi Győző dr.*
58. *Kurucz István dr., Jednákovits Andrea Bácsy Ernő dr., Erdő Sándor dr., Korányi László dr.* (BIOREX Kutató és Fejlesztő Rt. Veszprém, MTA KOKI, Budapest): A bimoclomol védőhatása az endothel diszfunkciókra
59. *Bíró Katalin dr., Juhász Gábor dr., Pálhalmi János, Kukorelli Tibor dr.* (BIOTREX Kutató és Fejlesztő Rt. Veszprém; ELTE TTK Összehasonlító Élettani Tanszék, Budapest): Bimoclomol terápiás hatása a látórendszer kora diabeteszes károsodására krónikus elektródos patkányokon
60. *Hegedűs Erzsébet dr., Kurucz István dr., Korányi László dr.* (BIOREX Kutató és Fejlesztő Rt. Veszprém): NIDDM-es betegek alap- és indukált hősokk protein (HSP-72) szintjének vizsgálata perifériás mononukleáris sejtekben
61. *Jednákovits Andrea, Bácsy Ernő dr., Erdő Sándor dr., Korányi László dr.* (BIOREX Kutató és Fejlesztő Rt. Veszprém; MTA KOKI, Budapest): A bimoclomol cardioprotektív hatása spontán hypertoniás (SH) patkányokon
62. *Kürthy Mária* (BIOREX Kutató és Fejlesztő Rt. Veszprém): A bimoclomol hatása a korai autonom neuropátiára diabéteszes patkányokon
63. *Péterfai É.*, Pálfi S., de Chatel R., Somogyi A., Pánczél P., Pogátsa G., Halmos T., Kammerer L., Fövényi J., Dömtör E., Jermendy Gy., Simon K., Tárnok F., Hídvégi T. Vándorfi Gy., Daróczy A., Wales, J. K., Corall, R. J. M., Harvey, J., Korányi L.* (*BIOREX Kutató és Fejlesztő Rt. Veszprém): A bimoclomol kettős vak, randomizált, multicentrikus, placebo kontrollálta fázis II. vizsgálata Angliában és Magyarországon diabeteses betegeken

Április 18., szombat C terem
15.00–16.15 Terhesség és diabetes
Üléselnök: *Baranyi Éva dr., Neuwirth Gyula dr.*
64. *Kerényi Zsuzsa dr., Pánczél Pál dr., Tabák Gy., Ádám dr., Bosnyák Zsolt, Nádasdi Ágnes dr., Stella Péter dr., Tamás Gyula dr.* (Diabétesz Gondozási Nemzeti Központ, Szent Imre Kórház II. Belosztály, Semmelweis OTE I. Belklinika és III. Belklinika, Budapest): Terhesség kapcsán észlelt ún. „enyhe" diabetes formák: reklasszifikáció – szigetsejt- és GAD-ellenes antitestek gyakorisága az utánvizsgálatkor
65. *Pátkay József dr., Varga Szabó Lajos dr., Parrag József dr., Szabó Zoltán dr., Gálné Dobai Judit* (Szent Pantaleon Kórház I. Belosztály és Központi Laboratórium, Dunaújváros): Korábban gesztációs diabetes miatt kezelt nők nyomon követése, az anyagcsere-állapot reklasszifikációja. Lehetőség az NIDDM prevenciójára, korai diagnózisára
66. *Thaisz Erzsébet dr., Grósz Andrea dr., Fövényi József dr.* (Péterfy utcai Kórház B Belosztály, Budapest): Ambuláns vérnyomás monitorozás (ABPM) jelentősége normotensios IDDM primiparák terhességének gondozásában
67. *Kis-Gombos Piroska dr., Kerényi Zsuzsa dr., Bálint Mihály dr., Szántó József dr., Rákóczi István dr., Tamás Gyula dr.* (Diabetesz Nemzeti Gondozási Központ, Szent Imre Kórház II. Belosztály, Semmelweis OTE I. Belklinika, Budapest): A gesztációs diabetes felismerése: véletlenszerűség vagy szűrés?
68. *Simon Julianna dr., Csapó Gábor dr., Pátkay József dr., Varga Szabó Lajos dr.* (Szent Pantaleon Kórház Központi EKG és I. Belosztály, Dunaújváros): Heart rate variabilitás és serum insulin szint összefüggése korábban igazolt gestatiós diabeteses nőkben

Április 19., Vasárnap A terem
09.00–10.15 Posztermegbeszélés
A godozásgyakorlati vonatkozásai
Üléselnök: *Gerő László dr., Iványi János dr.*
69. *Hermányi István dr., Csapó Ibolya dr., Deutsch Tibor dr., Kormányos Emília dr., Oláh Csaba dr., Rátvai Edina dr., Székely Alice dr.* (Erzsébet Kórház III. Belosztály és Központi Laboratórium, Semmelweis OTE Informatikai Központ, Budapest): Inzulinnal kezelt cukorbetegek szűrővizsgálata Budapest VI. kerületében
70. *Katona Éva dr., Polgár Péter dr., Páll Dénes dr., Jenei Zoltán dr., Karányi Zsolt, Kakuk György dr.* (DOTE I. Belklinika, Debrecen): Debrecen elhízott felnőtt lakosainak epidemiológiai adatai, különös tekintettel a cardiovascularis rizikótényezőkre
71. *Sasváry Erzsébet dr.* (Madzsar József Kórház II. Belosztály, Salgótarján): 400 cukorbeteg szűrése neuropathia és érszűkület irányában, gondozott beteganyagunkban
72. *Sebestyén Júlia dr., Bende Ilona dr., Balkányi Iván dr., Kósa János dr.* (Északpesti Kórház, Rehabilitációs Belgyógyászat és Igazgatóság, Budapest): Az ambuláns cukorbeteg gondozás speciális problémái
73. *Hajós Péter dr., Winkler Gábor dr., Unyi Gabriella dr., és a XII. kerületi Háziorvosi Szolgálat* (Szent János Kórház II. Belosztály, XII. kerületi Önkormányzat Egészségügyi Osztály, Budapest): Diabetes gondozás a háziorvosi praxisban
74. *Fulcz Ágnes dr., Horváth Angelika, Fürstner János, Vándorfi Győző dr.* (Csolnoky Ferenc Kórház Belgyógyászati és Diabetes Centrum, Informatikai Főcsoport, Veszprém): Miért fekszenek a cukorbetegek kórházban?

75. *Rakk Erika dr., Vándorfi Győző dr., Fulcz Ágnes dr.* (Csolnoky Ferenc Kórház Belgyógyászati és Diabetes Centrum, Veszprém): Az alapellátás nővéreinek oktatásával szerzett tapasztalataink
76. *Gyurcsáné Kondrát Ilona, Gergely Julianna* (Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet Belosztály, Budapest): A rendszeres oktatás szerepe a cukorbetegek egészséges táplálkozási szokásainak kialakításában
77. *Oroszlán Tamás dr., Bujtor Zoltán dr., Kósa Dezider dr., Tárnok Ferenc dr.* (Megyei Kórház II. Belosztály, HOSPA-DIAMED Művese Állomás, Zalaegerszeg): Dializált diabeteses betegeink kezelése során szerzett tanulságok
78. *Gurzó Zsuzsanna dr., Gyimesi András dr., Iványi János dr.* (Pándy Kálmán Kórház Érsebészet és I. Belosztály, Gyula): A Saint-Vincent-i deklaráció hatása a diabeteses betegek végtag gangraenáinak amputációira
79. *Tamás Judit dr., Seres Noémi dr., Dömötör Erzsébet dr.* (MÁV Központi Rendelőintézet Cukorbeteg-gondozó, Májbeteg-gondozó, Budapest): A diabetes előfordulása anti-HCV pozitív májbetegekben
80. *Gyimes András dr., Pocsay Gábor dr., Iványi János dr.* (Pándy Kálmán Kórház I. Belosztály és Diabetes Ambulancia, Gyula): Idős cukorbetegek kezelése gliquidonnal
81. *Szigligeti Péter dr., Valenta Borbála dr.* (Jósa András Kórház IV. Belosztály, Nyíregyháza): Késői rezisztens NIDDM-es cukorbetegek inzulinra történő átállítása sulfonylurea-inzulin kombinációra
82. *Molnár Márta dr., Wittmann István dr., Kassai Gábor dr., Nagy Judit dr.* (POTE II. Belklinika, Nephrológiai Centrum, Pécs): A diabeteses nephropathia progressziója NIDDM-ben
83. *Tomori Krisztina dr., Rendessy Annamária dr., Ember Józsefné, Harangozó Erika Sasváriné Csadó Erzsébet* (Agrodiab Bt. Kismaros, Pax Corporis Háziorvosi Szolgálat, Nagymaros): Cardiovascularis autonom neuropathia vizsgálata diabeteses betegeknél a háziorvosi praxisban
10.15–10.45 Szünet
10.45–11.45 MSD szimpózium
11.45–12.00 Szünet
12.00–13.00 Plenáris Ülés
A NIDDM gyógyszeres kezelési lehetőségei (szimpózium)
Üléselnök: *Jermendy György dr.*
Halmos Tamás dr.: A NIDDM kialakulásának jelenlegi koncepciója (10 perc)
Winkler Gábor dr.: A sulfonylurea-kezelés lehetőségei (10 perc)
Gyimesi András dr.: Nem hypoglykaemizáló antihyperglykaemiás szerek (10 perc)
Fövényi József dr.: Kombinált (insulin + sulfonylurea) kezelés NIDDM-ben (10 perc)
Sós Aladár dr.: NIDDM-betegek kezelése a háziorvosi praxisban (10 perc)
Megbeszélés
13.00 A kongresszus zárása
Zárszó *(Halmos Tamás dr.)*

Április 19., vasárnap B terem
09.00–10.15 Posztermegbeszélés
Kazuisztikai érdekességek és klinikai vonatkozású szabad témák
Üléselnök: *Békefi Dezső dr., Hidvégi Tibor dr.*
84. *Hernandez Edina dr., Jermendy György dr.* (Bajcsy-Zsilinszky Kórház III. Belosztály, Budapest): Diabetes mellitus, hypetonia és hyperlipoproteinaemia mögött meghúzódó pheochromocytoma
85. *Nádas Judit dr., Zámolyi Károly dr., Horovitz Péter dr., Jermendy György dr.* (Bajcsy-Zsilinszky Kórház III. Belosztály, IV. Belosztály és Intenzív Osztály): Diabetes hyperosmolaris anyagcserezavar kapcsán észlelt transiens sinoventricularis ritmus
86. *Mészáros Judit dr., Leövey Tibor dr., Valenta Borbála dr.* (Jósa András Kórház IV. Belosztály, Nyíregyháza): Cukorbeteg ritka kórképe: Rhinocerebralis mucormycosis
87. *Kahler Andrea dr., Keresztes Péter dr., Neuwirth Gyula dr.* (Kenézy Kórház I. Belosztály, Debrecen): Papillitis necrotisans: a cukorbetegség ritka szövődménye, vagy csak nem gondolunk rá?
88. *Varga Richárd dr., Pocsay Gábor dr., Gyimesi András dr.* (Pándy Kálmán Kórház I. Belosztály és Diabetes Ambulancia, Gyula): Biguanid kezelés veszélye a tejsavacidosis (3 eset tanulságai)
89. Szilágyi Ruth dr., Kautzky László dr., Suba Ilona dr., Halmos Tamás dr. (Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet Belosztály, Budapest): Inzulinomák diagnózisának tanulságai 1967 és 1997 között
90. *Farkas Gyula dr., Fülöp Zsuzsanna dr., Vörös Péter dr., Várkonyi Tamás dr.* (Szent-Györgyi Albert OTE Sebészeti Klinika, Szemészeti Klinika, I. Belklinika, Szeged; Szent István Kórház II. Belosztály, Budapest): Embrionális Langerhans-sziget transzplantáció hatása a diabéteszes másodlagos szövődmények alakulására
91. *Várkony Tamás dr., Lengyel Csaba dr., Kempler Péter dr., Farkas Gyula dr., Lunovics János dr.* (Szent-Györgyi Albert OTE I. Belklinika, Sebészeti Klinika, Szeged; Semmelweis OTE I. Belklinika, Budapest): A diabeteses neuropathia vizsgálata foetalis Langerhans-szigetek transzplantációját követően insuin-dependens cukorbetegségben
92. *Kautzky László dr., Suba Ilona dr., Halmos Tamás dr.* (Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet Belosztály, Budapest): Az inzulinérzékenység mérése a klinikai gyakorlatban
93. *Vándorfi Győző dr., Fulcz Ágnes dr., Rakk Erika dr., Miléder Margit dr.* (Csolnoky Ferenc Kórház Belgyógyászati és diabetes Centrum, Veszprém): Meddig lehet számítani saját inzulintermelésre az 1. típusúnak vélt cukorbetegeknél, avagy ki a jobb orvos: a természet vagy mi?
94. *Klein Izabella dr., Tordai Attila dr., Váradi András dr., Jermendy György dr.* (MTA Enzimológiai Intézet, Országos Haematológiai és Immunológiai Intézet, Bajcsy-Zsilinszky Kórház III. Belosztály, Budapest): Az öröklődő haemocromatosis vizsgálata diabeteses és májkárosodásban szenvedő betegekben: első eredmények
95. *Császár Albert, Pánczél Pál, Melegh Béla, Szalai Csaba, Bóka Béla, Czinner Antal, Kovács Margit, Méhes Károly, Romics László* (Semmelweis OTE III. Belklinika, Budapest): V. faktor Leiden mutáció szelektív előfordulása IDDM-ben szenvedő betegekben
96. *Becher Péter dr., Erényi Ottó dr., Vaslaki Lajos dr.* (Erzsébet Kórház I. Belosztály, Sopron): A haemostasis eltérései a szénhidrát-anyagcsere zavaraiban
97. *Horváth Mária dr., N. Vers Mária, Keszthelyi Csilla, Karádi István dr., Balázsi Imre dr., Romics László dr.* (Semmelweis OTE III. Belklinika, Jahn Ferenc Kórház I. Belosztály, Budapest): Renitec (enalapril) és Probucol (Merrell) hatása multimetabolicus x-syndromában szenvedő betegek in vito celluláris immunreakcióra
98. *Balogh Zoltán dr., Paragh György dr., Szabolcs Márton dr., Fóris Gabriella dr.* (DOTE I. Belklinika és Központi Kutató Laboratórium, Debrecen): Monocyták specifikus és scavenger LDL-receptorainak jeltovábbítása nem-insulin-dependens diabetes mellitusban

Április 19., vasárnap C terem
09.00–10.15 Posztermegbeszélés
Expreimentális és klinikai vonatkozású szabad témák
Üléselnök: *Balázsi Imre dr., Koltai Mária Zsófia dr.*
99. *Kocsis Erzsébet dr., Pósa Ildikó, Pogátsa Gábor dr., Koltai Mária Zsófia dr.* (Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet, Budapest): Hyperglykaemia hatása az arteria femoralis reaktivitására
100. *Szász Róbert, Pfliegler György, Káplár Miklós, Altorjay István, Udvardy Miklós* (DOTE II. Belklinika, Debrecen): A glipizide (II. generációs sulfonylurea) profibrinolytikus tulajdonságai: fokozott in vitro plasmin generatio és alvadékoldás
101. *Hegyi Péter dr., Takács Tamás dr., Czakó László dr., Lonovics János dr.* (Szent-Györgyi Albert OTE I. Belklinika, Szeged): Pancreas szekréció vizsgálata L-argininnel indukált acut pancreatitisben, dibeteses patkányban
102. *Abilova R., Javadov, S., Pogátsa, G.* (Azerbaijan Medical University, Baku, National Institute of Cardiology, Budapest): Quantitative analysis of aminoacids in blood during experimental diabetes
103. *Marton Anna dr., Keresztes Katalin dr., Hermányi Zsolt dr., Búzási Kata, Tőzsér Berta, Lakatos Péter dr., Horváth Csaba dr., Kempler Péter* (Semmelweis OTE I. Belklinika,Budapest): Az alsó végtagi vérellátás, csontásványi-anyag tartalom, autonom és sensoros neuropathia, valamint a serum endothelin szint összefüggéseinek vizsgálata cukorbetegekben
104. *Kassai Gábor dr., Wittmann István dr., Molnár Márta dr., Székely Rita, Fülöp Norbert, Toller Gábor, Nagy Judit dr.* (POTE II. Belklinika és Központi Klinikai Radioizotóp Laboratórium, Pécs): Diabeteses betegek glomerulus funkciójának összehasonlító vizsgálata
105. *Körner Anna, Ruszti Zita, Szücs László, Dobos Mariann, Vásárhelyi Barna, Madácsy László, Tulassay Tivadar* (Semmelweis OTE I. Gyermekklinika, Budapest). Megváltozott só és dopamin ürítési válasz hypertoniás szülők diabeteses gyermekeiben
106. *Szendi Mária dr., Kiss Magdolna dr., Neuwirth Gyula dr., Káldi Ildikó dr.*

(Kenézy Gyula Kórház Szemészeti Osztály és I. Belosztály, Debrecen): Automata perimetriás vizsgálattal szerzett tapasztalatok insulin-dependens cukorbetegek körében
107. *Harcsa E. dr., Siska I. dr., Juhász E. dr., Bereczki J. dr.* (Markot Ferenc Kórház II. Belosztály és Reumatológiai Osztály, Eger): Csont-denzitás vizsgálatok diabeteses betegeknél
108. *Juhász Elek dr., Kozák Róbert dr., Harcsa Eleonóra dr., Horvát Gyula dr., Szele Kálmán dr.* (Markhot Ferenc Kórház II. Belosztály, Eger): Helicobacter pylori fertőzés előfordulása diabeteses betegeinkben
109. *Szaleczky Erika dr., Farkas Klára dr., Molnár Jeanette dr., Herold Magdolna, Somogyi Anikó dr.* (Országos Onkológiai Intézet, Bajcsy-Zsilinszky Kórház III. Belosztály, Semmelweis OTE II. Belklinika, Budapest): Az antioxidáns E-vitamin koncentrációja hyperlipaemiában és 1. típusú diabetes mellitusban
110. *Horváth Laura dr., Prohászka Zoltán dr., Pánczél Pál dr., Baranyi Éva dr., Luczay Andrea dr., Madácsy László dr., Romics László dr.* (Semmelweis OTE III. Belklinika és I. Gyermekklinika, Haynal Imre ETE Diabetológiai Ambulancia, Budapest): Hő-shock fehérjék elleni autoantitestek vizsgálata insulin-dependens diabetes mellitusos gyermekekben
111. *Cser Mária Ágnes dr.* (Bethesda Gyermekkórház, Budapest): Selenium bevitel, vér status és selenium ürítés juvenilis, insulin-dependens diabetes mellitusban
112. *Nieszner Éva dr., Vereczkei Katalin dr., Farkas Katalin dr., Nádas Iván dr., Baranyi Éva dr., Préda István dr.* (Haynal Imre ETE II. Belklinika, Diabetes Szakambulancia. Szent Imre Kórház I. Belosztály, Budapest): A sulfonylurea terápia hatása a NO-dependens vasodilatatiós mechanizmusra

Felvilágosítás:
Dr. Jermendy György, az MDT főtitkára, Bajcsy-Zsilinszky Kórház III. Belosztály, 1106 Budapest, Maglódi út 89–91.
Tel./fax: (1)-260-7619
Dr. Juhász Elek a helyi szervező bizottság elnöke, Marhot Ferenc Kóráz II. Belosztály, 3301 Eger 1., Pf. 15., Tel.: (36)-411-444, Fax: (36)-412-459

Magyar Onkológusok Társasága Északkelet-magyarországi Tagozata a **Debreceni Akadémiai Bizottsággal** társszervezésben rendezi meg *XXXVI. Onkológiai Továbbképző* tudományos ülését *1998. április 17-én, pénteken, 10 órai* kezdettel a DAB Székházban (4015 Debrecen, Thomas Mann utca 49.)
Téma: Epehólyag-epeutak-máj és hasnyálmirigyrákok.
A témát a szokásoknak megfelelően átfogóan tárgyaljuk, az epidemiológiától az utógondozásig. Minden érdeklődőt szívesen látunk.

A **Fővárosi Szent János Kórház Tudományos Bizottsága** *1998. április 30-án 14 órakor* tudományos ülést szervez.
A tudományos ülés helye: a kórház nagy előadóterme (Budapest XII., Diósárok u. 1.).
Az ülés témája: Új műtéti eljárások a Szent János Kórházban.
Üléselnök: *Prof. Dr. Krakovits Gábor*
Program:
1. *dr. med. habil. Julow Jenő:* Tudományos értékű újdonságok a Szent János Kórház Idegsebészeti osztályán
2. *dr. Kiss Sándor, Prof. Dr. Faller József, dr. Berki István, dr. István Gábor:* Szemléletváltás a mély rectum tumorok sebészeti kezelésében a záróizmok megtartása mellett, ill. a m. gracilis felhasználásával
3. *dr. Szolnoki György, Prof. Dr. Wabrosch Géza:* Laser kezeléssel szerzett tapasztalataink
4. *dr. Szigeti Zoltán, dr. Reichard Lilla:* A glaukoma műtéti kezelésének eredményei osztályunkon.
A tudományos ülés keretében a Semmelweis Vonósnégyes koncertet ad.

A Magyar Laboratóriumi Diagnosztikai Társaság Hamostasis Munkacsoportja továbbképző tanfolyamot hirdet 1998-ra:
Téma: A haemostasis zavarainak modern laboratóriumi diagnosztikája
Időpontja: *1998. május 11–16.*
Hely: Debreceni Orvostudományi Egyetem, Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézet
A tanfolyam részvételi díja: 10 000,– Ft (MLDT tagok számára a tanfolyam díját a társaság fedezi)
Jelentkezni lehet: legkésőbb 1998. április 26-ig, az alábbi címen:
Dr. Kappelmayer János egyetemi docens
DOTE Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézet, Debrecen, 4012, Pf. 40.
Tel.: 52/431-956, Fax. 52-417-631.
E/mail: Kappelmayer@jaguar.DOTE.HU
A tanfolyam résztvevőinek száma korlátozott, ezért kérjük, hogy jelentkezésüket minél előbb küldjék el.

OH-QUIZ

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

Indoklások:

LXXII/1. D. Kamrai tachycardiában nem hatnak a calcium csatorna blokkolók.

LXXII/2. C. A seminoma sugárérzékeny daganat.

LXXII/3. B. Pericardialis tamponád esetén a pulzusnyomás csökken. Korai szakban a mellkas rtg-vizsgálat normális képet mutathat.

LXXII/4. B. SLE-ben nincs generalizált pruritus.

LXXII/5. D. A Helicobacter pylori érzékeny amoxicillinre.

LXXII/6. D. A Barrett oesophagust illetően mindegyik állítás igaz.

LXXII/7. D. Myasthenia gravis a 3. évtizedben levő nőkben gyakori, a nyelőcső, garat, arc és szemhéjemelő izmok érintettek.

LXXII/8. B. Az acetylcholin receptorok elleni antitesteknek kulcsszerep tulajdonítható a myasthenia pathogenesisében.

LXXII/9. B. Myasthenia gravisban a ismételt idegi stimulációra az izomválasz fokozatos csökkenése a jellemző. Az acetylcholinesterase gátló physostigmin adására javulnak a tünetek.

LXXII/10. B. Anaemia perniciosára nem jellemző a simaizom ellenes antitestek gyakori előfordulása.

LXXIII. sorozat

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

LXXIII/1. Az újszülöttben a congenitális szívbetegség gyakorisága megnő, a következő anyai rendellenességek esetén, *KIVÉVE:*
A) rubeola a terhesség első trimeszterében
B) túlzott dohányzás
C) alkoholizmus
D) diabetes mellitus
E) congenitális szívbetegség

LXXIII/2. Az angiotenzin II legfontosabb hatása a vérnyomásra melyik tényezőn keresztül érvényesül?
A) arteriolák vasoconstrictiója
B) catecholamin felszabadulás a mellékvesékből
C) a központi idegrendszer vasomotoros központjának stimulálása
D) az aldosteron secretio stimulálása
E) renalis diuretikus hatás

LXXIII/3. A bacterialis endocarditis fokozott kockázatával járó congenitalis szívbetegségek, *KIVÉVE:*
A) kamrai septumdefectus
B) ductus Botalli persistens
C) aorta stenosis
D) hypertrophiás obstructiv cardiomyopathia
E) pitvari septumdefectus

LXXIII/4. A kamrai septumdefectusra érvényes állítás, *KIVÉVE:*
A) ha kicsi a septumdefectus, normális lehet az élettartam
B) az aorta insuffitientia megnövekedett gyakoriságával járhat együtt
C) a septumdefectus ritka előfordulása idős egyénekben annak lehet a következménye, hogy az ilyen betegek fiatalabb életkorban halnak meg
D) a defectus spontán záródásának jól dokumentált mechanizmusa az aneurizma képződés a membranosus interventricularis septumon

LXXIII/5. A digitalis intoxicatióval kapcsolatos jellemző ritmuszavar, *KIVÉVE:*
A) sinustachycardia
B) pitvari tachycardia + blokk
C) kamrai ES
D) első-fokú AV-blokk
E) junctionalis tachycardia

LXXIII/6. A mitralis stenosis tüneteit típusosan súlyosbíthatja, *KIVÉVE:*
A) fizikai megterhelés
B) magas láz
C) pitvarfibrillatio
D) terhesség első trimesztere
E) terhesség második trimesztere

LXXIII/7. Antiarrhythmiás gyógyszerek, amelyek hasznosak lehetnek a ventricularis frequentia csökkentésében pitvarfibrillatio esetén, *KIVÉVE:*
A) digoxin
B) propranolol
C) verapamil
D) diltiazem
E) chinidin

LXXIII/8. Tünetmentes 37 éves, mitralis stenosisban és pitvarfibrillatióban szenvedő nőbeteg esetén mi a teendő, *KIVÉVE:*
A) terhesség idején szoros cardiológiai kontroll
B) fogászati beavatkozások előtt antibiotikus profilaxis
C) a kamrai frequentia gondos ellenőrzése
D) profilaktikus anticoagulatio
E) minden esetben folyamatos rheumás láz profilaxis

LXXIII/9. Nagy dózisú, tartós hatású nitrátok potenciálisan veszélyesek:
A) aorta stenosisban
B) aorta insuffitientiában
C) mitralis insuffitientiában
D) idiopathiás congestiv cardiomyopathiában
E) hypertrophiás obstructiv cardiomyopathiában

LXXIII/10. Aorta stenosisban melyik klinikai tünet a legrosszabb prognosztikai jel?
A) syncope
B) angina pectoris
C) pangásos szívelégtelenség
D) kamrai ES
E) bal szárblokk

A megfejtések beküldési határideje *1998. április 15.*
(A megfejtések levelezőlapon 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

April 12, 1998. Volume 139. No. 15.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

Antitumour effect of docetaxel in malignant diseases
Eckhardt, S. 867

CLINICAL STUDIES

Histological evaluation of response to 6 and 12 months interferon-alfa therapy in chronic C hepatitis
Jármay, K., Karácsony, G., Ozsvár, Zs., Nagy, I., Lonovics, J., Schaff, Zs. 875

ORIGINAL ARTICLES

Molecular genetic investigation of patients with nephrogenic diabetes insipidus
Szalai, Cs., Molnár, E., Sallay, P., Czinner, A. 883

OFFICIAL STATEMENTS

Diagnosis, prevention and therapy of osteoporosis
Poór, Gy., Szathmári, M., Balogh, Á. 889

CASE REPORTS

Loss of weight in an unusual way
Reichardt, J., Parlagi, Gy., Kondrai, L., Wacha, J., Tóth, K. 905

FROM THE LITERATURE 911

CONGRESS REPORTS 931

BOOK REVIEWS 932

NEWS 935

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 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

Orvosi Hetilap

139. évfolyam 15. szám – 1998. április 12.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította – Established by
MARKUSOVSZKY LAJOS
1857

Főszerkesztő – Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes – Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

Szerkesztőbizottság – Editorial Board
Boda Domokos dr., 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 Gézáné 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.

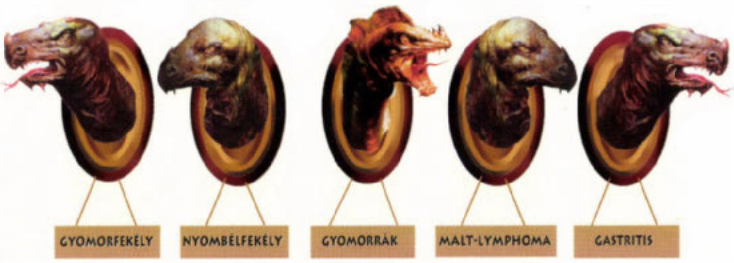
Elnök – President
G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

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), K. Tsuji dr. (Tokyo), G. Weber dr. (Indianapolis)

Kiadja a Springer Hungarica Kiadó Kft., Budapest IV., Csányi L. u. 36. 1043.
Levélcím: Budapest., Pf.: 94. 1327.
Telefon: (361) 370-0599. Telefax: (361) 390-9075
A kiadásért felel: a Springer Hungarica Kiadó ügyvezető igazgatója
Szerkesztőség: Budapest IV., Csányi L. u. 36. 1043.
Levélcím: Budapest Pf.: 94. 1327 Telefon: (361) 390-9390. Telefax: (361) 390-9075
Internet elérhetőség: http: // www. pro-patiente. hu
Készült: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 98.28659
Felelős nyomdavezető: Nagy Iván ügyvezető igazgató
INDEX: 25674 – ISSN 0030–6002

ELMÉLETI TÖMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA

ÖTÖT EGY CSAPÁSRA!



H. pylori-val összefüggésbe hozott kórképek

Lansone®
(lansoprazol 30 mg kapsz.)

Protonpumpa bénító, gyorsabb, tartósabb hatással, nagyobb költség-hatékonysággal

A gyomor- és nyombélfekély végleges gyógyulásának kulcsa a Helicobacter pylori eradikációja.

A H. pylori fertőzés eradikációjára nemzetközileg ajánlott sémának (Maastricht Consensus, 1996) megfelelő ajánlásunk:

egy héten át napi: 2x1 kapsz. **Lansone®**
plusz 2x2 tabl. Klion
plusz 2x250 mg clarithromycin
(A Klion helyett a feltételezhetően metronidazol rezisztens esetekben 2x1000 mg amoxycillin adható 2x500 mg clarithromycinnel.)

Licence:
Takeda

Gyártja és forgalmazza:

RICHTER GEDEON RT.

Orvoslátogató Hálózat: 431-4010 Orvostudományi Főosztály: 431-5780

LANSONE® kapsz ATC: A02B C01 A lansoprazol a gyomorsavtermelés hatékony inhibitora. Specifikusan gátolja a parietalis sejtekben a H+/K+-ATP-áz enzim (protonpumpa) működését. Egyaránt gátolja mind a bazális, mind a stimulált savszekrécíót. Védő hatást gyakorol a gyomornyálkahártyára. Helicobacter pylori-val szemben bakteriosztatikus hatás észlelhető in vitro, mely a trifluoro-etoxi-csoporttal hozható összefüggésbe. Különösen gyorsan és hatásosan enyhíti a peptikus laesiók okozta kellemetlen tüneteket. Per os gyorsan felszívódik,a maximális plazmakoncentráció kb. 1,5-2,2 óra múlva alakul ki. A plazmafehérjéhez kötődés 97%-os. A biológiai hasznosíthatóság 80-90%-os. Az egyszeri 30 mg-os dózis már a kezelés napjától hatékonyan, kb. 80%-ban gátolja a pentagastrin által stimulált savszekréciót, így már a kezelés első napjától hatékony tüneti javulást biztosít. Hosszantartó farmakológiai hatással rendelkezik, mely több mint 24 órás savszekréció gátlást biztosít. A májban metabolizálódik. A két fő metabolit a plazmában a szulfon és az 5-hidroxi-lansoprazol. A metabolitok koncentrációja a lansoprazol koncentrációjának 10%-át teszi ki. Plazmafelezési ideje: 1,3-1,7 óra. A széklettel és a vizelettel ürül ki. Állatkísérletes vizsgálatokban kimutatták, hogy kinetikájában az enterohepatikus körforgásnak is szerepe van. A vizeletben már csak a metabolitjai találhatóak meg (leggyakrabban az 5-hidroxi-szulfid, 5-hidroxi-lansoprazol és az 5-hidroxi-szulfon metabolit konjugált vagy konjugálatlan formában). A fő metabolitok a székletben az 5-hidroxi-szulfid és szulfid. Állatkísérletek eredményei szerint átjut az anyatejbe.
Hatóanyag: 30 mg lansoprazolum enterosolvens granula, kapszulánként.
Segédanyagok: szaharóz, titan-dioxid festékanyag.
Javallatok: A gastro-oesophaealis reflux betegség gyógyítása és hosszútávú kezelése. Ulcus duodeni, benignus ulcus ventriculi, reflux oesophagitis, a H_2-receptor antagonistákra nem reagáló esetekben is. Helicobacter pylori eradikációja a felső gastrointestinalis traktusból nyombélfekélyes betegek esetében megfelelő antibiotikum kombinációban.
Ellenjavallatok: Hatóanyag iránti túlérzékenység. Terhesség. Szoptatás. Gyermekkor (elegendő klinikai tapasztalatok hiányában). Rosszindulatú gyomorfekély, malignus oesophagus megbetegedés.
Adagolás: Gastro-oesophagealis refluxbetegség: javasolt adag 1-szer 30 mg (1 kapszula) naponta, 4 héten át. A betegek többsége az első kezelés során meggyógyul. Amennyiben mégsem, változatlan dózissal további 4 hetes kezelés adható. Hosszú távon, a beteg reakciójától függően, napi egyszeri 30 mg-os fenntartó kezelés adható. Ulcus duodeni: naponta 1-szer 30 mg (1 kapszula), 4 héten át. Ulcus ventriculi: naponta 1-szer 30 mg (1 kapszula), 8 héten át. Helicobacter pylori eradikációja: 7 napig tartó kezelés mellett a következő kombináció bizonyult hatásosnak: Naponta 2-szer 30 mg lansoprazol, plusz a következő antibiotikumok közül kettő: Chlarithromycin 2-szer 250 mg és amoxycillin 2-szer 1 g, vagy metronidazol 2-szer 400 mg. A legjobb (akár 90%-ot is elérő) eradikációs rátát chlarithromycin és/vagy amoxycillin vagy metronidazol kombinációjával tapasztalták. A fenti kombináció a jelenleg érvényes szakmai álláspontot képviseli. Az optimális savgátló hatás, a lehető leggyorsabb tüneti enyhülés és gyógyulás érdekében a kapszulát reggel, étkezés előtt kell bevenni. A kapszulát egészben kell lenyelni, nem szabad összetörni vagy összerágni. A kapszulát naponta 1-szer kell bevenni, kivéve a H. pylori eradikációja javallatot. Súlyos májkárosodás estén a lansoprazol metabolizmusa lelassul, napi 30 mg adása mellett kumulációt nem észleltek, de ilyen esetekben a napi dózis ne haladja meg a 30 mg-ot. Nem szükséges módosítani csökkent vesefunkciójú betegek esetében sem.
Mellékhatások: Ritkán fejfájás, tremor, álmatlanság, diarrhoea, hasi fájdalom, dyspepsia, szájszárazság, obstipatio, flatulentia, nausea, emesis, candidiasis, vertigo, fáradtságérzés, bőrkiütés, urticaria, pruritus, a májfunkciós vizsgálatok értékeinek átmeneti emelkedése. Néhány esetben arthralgia, peripherias oedema, depressio, ritkán haematologiai elváltozások: anaemia, thrombocytopenia, eosinophylia, leucopenia. Ritkán sárgaság, gynaecomastia, láz, hügysav- és koleszterinszint emelkedés lehetséges.
Gyógyszerkölcsönhatások: A lansoprazol a cytochrom P450 gyenge induktora, ezért egyidejű adása esetén kölcsönhatás léphet fel orális fogamzásgátlókkal, fenitoinnal, teofillinnel, orális anticoagulansokkal, warfarinnal (együttadáskor óvatosság szükséges). Az antacidumok és a szukralfat csökkentheti a biológiai hasznosíthatóságát, ezért legalább 1 óra eltérésnek kell lennie a két gyógyszer bevétele között. Nemszteroid gyulladásgátlókkal és diazepammal klinikailag szignifikáns kölcsönhatást nem tapasztaltak.
Figyelmeztetés: Enyhe gyomor-bélpanaszok esetén a Lansone adása nem indokolt. Malignitást a kezelés megkezdése előtt ki kell zárni. A Lanson kapszula adása a tumoros tüneteket elfedheti. Túlérzékenységi reakció esetén (kiütés, pruritus), ill. a májenzimek aktivitásának kóros fokozódása esetén a kezelést félbe kell szakítani. Óvatosan alkalmazható a készítmény májkárosodás esetén, valamint idős betegeknek, mivel utóbbiak esetében a gastrin szekréció és más élettani funkciók csökkenésével kell számolni. Állatkísérletes modellben patkányokon az enterokromaffinszerű sejtek hyperplasiáját és carcinoid tumor megjelenését figyelték meg lansoprazol egész életen át tartó nagy adagban történő alkalmazása során. Human vizsgálatokban hosszantartó kezelés mellett hasonló jelenséget nem észleltek.
Túladagolás: Nincs adat a túladagolás hatásáról, de napi 120 mg lansoprazolt is jelentős mellékhatás nélkül adagoltak. Szükség estén tüneti terápia végzendő.
Eltartása: szobahőmérsékleten (30°C alatt), száraz helyen.
Megjegyzés: Csak vényre rendelhető.
Csomagolás: 7, 14, 28 db kapszula (fehér keményzselatin kapszulába töltött fehér vagy halvány barnásfehér granulátum) (Takeda-Richter)
Gyártja és forgalmazza a Takeda Industries Ltd. Japan licence alapján: Richter Gedeon Rt. Budapest OGYI-T.: Alkalmazási előírás OGYI-eng. száma: 1593/41/97.

A docetaxel hatása rosszindulatú daganatokban

Eckhardt Sándor dr.

Országos Onkológiai Intézet, Budapest (főigazgató főorvos: Kásler Miklós dr.)

A daganatkeletkezés tanulmányozása során az elmúlt években számos molekulárbiológiai összefüggés vált ismeretessé. Ez lehetővé tette új daganatgátló vegyületek szintézisét. Közülük az oszlásban fontos szerepet játszó tubulin depolimerizációját gátló taxanok jelentősége kiemelkedő. Az e csoportba tartozó docetaxel (Taxotere) az emlőrák hatékony gyógyszere. E hatás platinarezisztens daganatokban is érvényesül. Fontos megállapítás, hogy a lágyrész-áttétek egy része (máj) is docetaxel-érzékenynek bizonyul. A kombinált terápia kezdeti eredményei biztatóak. A docetaxel hatása nem kissejtes tüdőrák és egyéb malignus betegségek kezelésében még vizsgálat tárgyát képezi. A docetaxel toxicitása szteroid premedikációval sikeresen kivédhető. Megfelelő óvatossági rendszabályok betartása mellett tehát a kezelés biztonságos és perspektivikus.

Kulcsszavak: docetaxel, Taxotere, antimitotikum, emlőrák, platinarezisztencia, premedikáció

Antitumour effect of docetaxel in malignant diseases. In recent years numerous molecular biological discoveries enlightened the various steps of the neoplastic transformation. Based on new targets, this development made it possible to synthetize new tumour inhibitory substances. Among them taxanes capable to block depolymerization of tubulin – which is an essential molecule in cell division – play an important role. Docetaxel (Taxotere) belongs to this group and is an active drug in the treatment of breast cancer. Moreover, platinum-resistant tumours may also respond to the therapy. It is important to note that even visceral (hepatic) metastases may express chemosensitivity. Results of combination chemotherapy seem to be also promising. The antitumour effect of Taxotere in NSCLC and other malignant neoplasms in under investigation. The toxicity of Taxotere may be successfully reduced by premedication of steroids. The necessary protective measures render the Taxotere terapy safe and of being perspectivistic.

Key words: Taxotere, docetaxel, antimitotics, breast cancer, platinum-resistance premedication

A docetaxel (Taxotere®, Rhône–Poulenc–Rorer) az antimitotikumok osztályába sorolható olyan daganatgátló vegyület, amely a taxanok kémiai alcsoportjában foglal helyet. Míg elődjét, a Taxolt csak kis mennyiségben a kaliforniai tiszafa (taxus brevifolia) kérgéből állították elő, és citosztatikus hatása már 1971 óta ismeretes, addig a docetaxel a jóval gyakoribb előfordulású európai tiszafa (taxus baccata) levéltűjének terméke, és mindössze 1989 óta ismerjük daganatellenes hatását (36, 68). Mindkét taxan az inaktív 10-dezacetilbakkatin (10-DAB) molekulából származtatható, félszintetikus úton. Ez a vegyület, az európai tiszafa levéltűiben bőségesen előfordul, s így nincs többé mennyiségi akadálya a taxollal vagy a docetaxellel történő széles körű klinikai vizsgálatoknak. E folyóirat hasábjain 1995-ben már beszámoltunk a paclitaxel daganatellenes hatásáról. Jelen közlemény a docetaxellel végzett vizsgálatok mai állásáról számol be.

Rövidítések: NSCLC = non-small cell lung cancer (nem kissejtes tüdőrák); 10-DAB = 10-dezacetilbakkatin; LD = dosis lethalis (halálos dózis); TDL = toxikus halálos dózis; AUC = area under curve (görbe alatti terület); DLT = dose limiting toxicity (toxicitás küszöbérték); ASCO = American Society of Clinical Oncology (Amerikai Klinikai Onkológiai Társaság); ECCO = European Cancer Conference (Európai Rákkonferencia); RR = összes remisszió; CR = teljes remisszió; PR = részleges remisszió

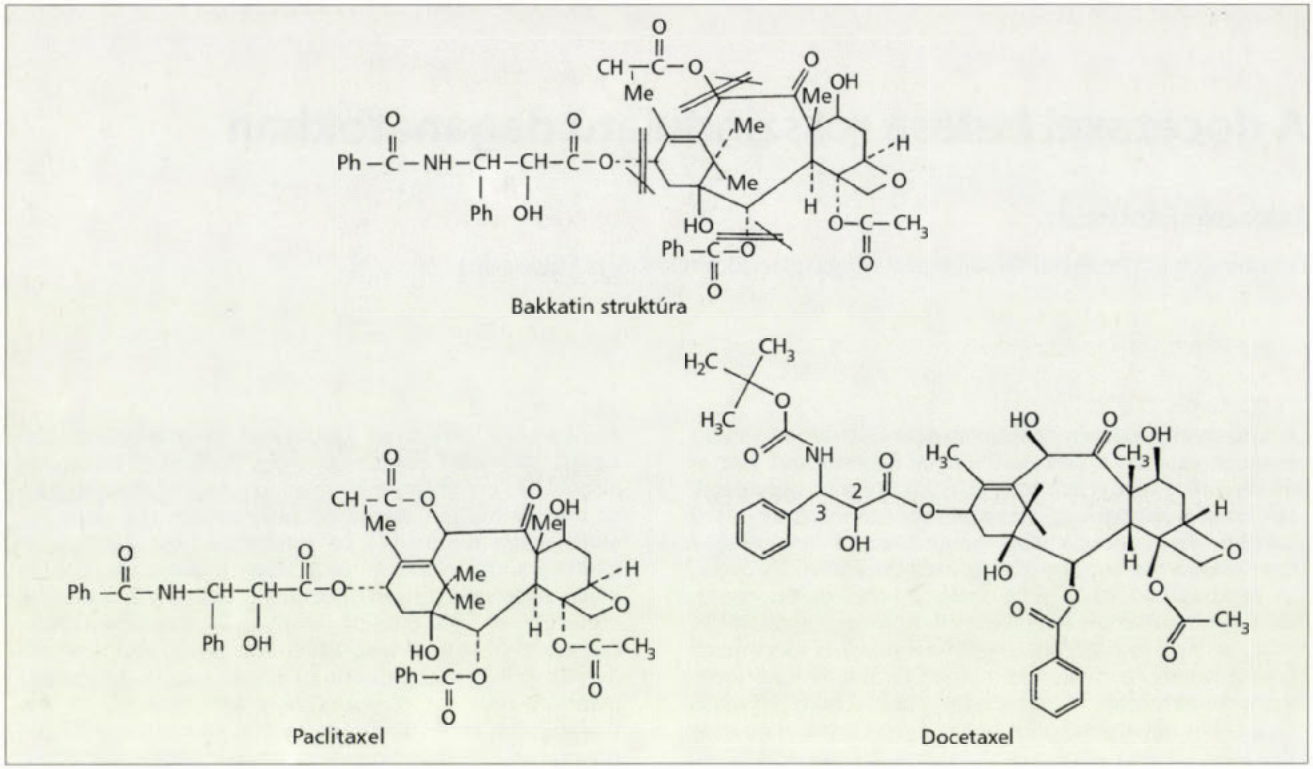
Kémia

Fontosabb kémiai jellemzőiket az *1. táblázatban* foglaltuk össze (31, 52, 65).

A taxanmolekulák szerkezeti képletének középpontjában egy meglehetősen bonyolult, négytagú oxetángyűrű áll. A gyűrű 13-as szénatomjának észterkötésében a paclitaxol fenilbenzamid gyökét, a docetaxel pedig $OC(CH)_3$ csoportot hordoz, a 10-es szénatomon pedig a taxol acetilgyökét a taxotere hidroxicsoportja helyettesíti. Míg az alapmolekulának (10-DAB) nincs daganatgátló hatása, a két származék hatékony citosztatikum. Az *1. ábra* ábrázolja a taxanok szerkezeti képletét.

1. táblázat: A taxanok kémia jellemzői

	Paclitaxol	Docetaxel
Képlet	C_{47}, H_{51}, O_{14}	C_{43}, H_{53}, NO_{14}
Molekulasúly	853,9	807,9
Oldhatóság	cremophor EL polietilénglikol kloroform, aceton etanol, metanol	0,1 n sósav 95% etanol kloroform 0,1 n nátriumhidroxid
Klinikai oldószer	50% cremophor EL +50% dehidrált alkohol	100% poliszorbát 80



1. ábra: A taxanok szerkezeti képlete

Hatásmechanizmus

A docetaxel – mint a taxanok általában – főként a mikrotubulusok β-dimer alegységéhez kötődik. Ellentétben a vinca származékokkal „stabilizálja" a mikrotubulust, vagyis megakadályozza annak depolimerizációját. Ezáltal nem tud kialakulni a mitózisban oly fontos oszlási orsó, a sejtszaporodás megáll és apoptosis következik be (24, 50). A docetaxel depolimerizációt gátló hatása a paclitaxelhez képest kb. 2-szeres. Ugyanakkor hatására nem változik a mikrotubulusokban található „protofilamentumok" száma sem (42).

A taxanok *in vitro* számos állati és emberi daganatos sejtvonal gátlóinak bizonyultak (51). Különböző vizsgálati modellekben a platinaszármazékokkal szemben nem alakult ki rezisztencia, s a docetaxel e tekintetben különösen kitűnt ($p = 0{,}0002$) (25). A docetaxel *in vivo* is gátolta a daganatnövekedést. Ez a hatás elsősorban MX-1 emlő-, C38 colon-, LX-1 tüdőcarcinomában, SK-MEL 2 melanomában volt kifejezett (13, 26).

A docetaxel LD_{10}-a 345 mg/m^2-nek, LD_{50}-a egéren 414 mg/m^2-nek bizonyult. Kutyán a TDL 15 mg/m^2 volt. A toxicitás főként reverzíbilis csontvelőgátlásban, idegrendszeri toxikus tünetek fellépésében és a gyomor-bél nyálkahártya elhalásában nyilvánult meg. A vérnyomás csökkenését az oldószer (polysorbat 80) alkalmazásával hozták összefüggésbe (4).

Farmakokinetika

A docetaxel koncentrációja lineáris, 3 szakaszos (compartment) modellel jellemezhető. A $t_{1/2\alpha}$ 7', a $t_{1/2\beta}$ 66'-nek bizonyult, és plazma clearance-ként 2,2/l/h/kg-ot mértek. Az AUC 13–62 mg/kg dózisok esetén 4,5–29,6 μg/ml/h értékeket eredményezett (5, 63).

A docetaxel nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez (76–89%), és a vizelettel csak kis mennyiség választódik ki (<10%). Jelentős koncentrációban található az enterohepaticus körforgásban (37). E körülményt májbetegek esetében figyelembe kell venni. A docetaxelnek eddig négy metabolitja ismeretes, amelyek daganatgátló hatása vizsgálat alatt áll (14).

Adagolás

Az I. fázis vizsgálatokat kutyán 5 mg/m^2, emberen 10 mg/m^2 docetaxel adásával kezdték meg. A gyógyszert 1–2 óráig tartó infúzióban adták. Később azután 6 különböző tanulmány egybehangzó véleménye alapján emberen a DLT-t („dose limiting toxicity" = az egyes adagnak határt szabó dózis) a 100 mg/m^2 (3 hetente, 1 órás infúzióban adva) dózisszintben határozták meg. E dózis adásához minden esetben neutropenia és mucositis – néhányszor pedig bőrtoxicitás és szöveti ödéma is – társult. A neutropenia dózisfüggő, 24–48 órán belül jelentkezik, nincs párhuzamban az adagolás módszerével (infúziós időtartam, oldószer, hígítás), reverzíbilis és nem kumulatív természetű. A nyálkahártya-toxicitás főleg az emésztőtraktus működési zavaraiban (hasmenés) nyilvánul meg, hányás azonban nincs. A kültakarón a capillaris permeabilitás fokozódhat, ami trophicus zavart (pl. körömelhalás) és oedemát okoz. Anafilaxiás tünetek nem lépnek fel. Doxorubicin vagy ciszplatin kombinációk alkalmazása esetén a docetaxel adagja 25–50%-os redukció tárgya lehet (6, 14, 18, 66).

Klinikai vizsgálatok

Emlőrák

Az áttétes emlőrák kezelésében a docetaxel már a kezdeti vizsgálatokban hatékonynak bizonyult. *Verweij* összefoglaló közleményében – mely 1994-ben jelent meg (67) – a monoterápiában adott 100 mg/m² docetaxel hatására 70–75%-os RR („response rate")-ről tudósít az első kezelés eredményeként. Az előzetesen más citosztatikummal kezelt betegek csoportjában 62%-ban következett be teljes vagy részleges remisszió (21, 53, 58, 60). Ezen biztató adatokat számos szerző megerősítette. Az ASCO (American Society of Clinical Oncology) 1997. évi kongresszusán már a *2. táblázatban* felsorolt csoportok hasonló eredményei álltak rendelkezésre.

2. táblázat: Docetaxel monoterápia hatása áttétes emlőrákban (100 mg/m²/3 hét)

N	CR N	PR N	CR+PR N (%)	Intézmény
37	2	18	20 (54)	MSKCC
35	2	17	19 (54)	NCI
34	5	17	22 (65)	EORTC
11	2	3	5 (45)	EORTC
37	2	23	25 (68)	EORTC
154	13	78	91 (51–67)*	

* 95% konfidencia határ
MSKCC = Memorial Sloan Kettering Center
NCI = National Cancer Institute
EORTC = European Organisation on Research and Treatment of Cancer

3. táblázat: Docetaxel monoterápia és standard kemoterápia hatása emlőrák visceralis áttéteiben

Terápia neve	Tanulmányok száma	No.	Remissziós arány (%) összes	visceralis	máj
Taxotere	5	154	59	58	64
Doxorubicin	3	94	53	39	–
FAC	4	482	52	58	32
FEC	3	468	50	56	38
CMF		341	44	38	47

Ezek az eredmények különösen azért fontosak, mert az eddig használatos standard kezelések adataival jól egyeznek, sőt egyes esetekben meg is haladják az azokkal elérhető remissziók számát. E tekintetben kiemeljük a visceralis – és ezen belül májáttétek – kedvező százalékos arányát *(3. táblázat)*.

További jelentős eredménynek tekinthető, hogy a docetaxel az antraciklin vagy más szerekkel szemben rezisztens emlőrákban is hatékony (30, 54, 64) *(4. táblázat)*.

A 4. táblázat tanúsága szerint tehát a docetaxel kezelés még rezisztencia kifejlődése esetén is ígéretesnek mutatkozik. Ebben az esetben az adjuváns terápia vagy a recidíva kezelése között nem található különbség. Akár

* FAC = 5-fluorouracil + Adriamycin + cyclophosphamid

4. táblázat: Docetaxel hatása kemoterápia-rezisztens emlőrkban

	Adag	No	RR%	Szerző
Taxotere	100 mg/m² (1 hr)	134	41	(58,53)
Taxol	175 mg/m² (3 hr)	24	21	(54)
Taxol	250–300 mg/m² (3 hr)	33	6	(64)
Navelbin	30 mg/m² (hetente)	115	16	(30)
Melphalan	25 mg/m² (hetente)	64	9	(60)

5. táblázat: Docetaxel polikemoterápia hatása áttétes emlőrákban

Vizsgált dózisok	Ajánlott dózis	Beteg-szám	RR	Szerző
Taxotere (40–60 mg/m²/g 3 hét) Doxorubicin (40–70 mg/m²/g 3 hét)	50 mg/m²/g/3 h 60 mg/m²/g 3 h	20	8/20 eset	(34)
Taxotere (75 mg/m²/g 3 hét) Doxorubicin (50 mg/m²/g 3 hét) Ciklofoszfamid (500 mg/m²/g 3 hét)	75 mg/m² g/3 h 50 mg/m²/g 3 hét	39	82%	(7)
Taxotere (75 mg/m²/g 3 hét) Mitoxantron (8–14 mg/m² 3 hét)	– –	55	76%	(32)
Taxotere (60–100 mg/m²/g 3 hét) 5-Fluorouracil (250–500 mg/m²/g 3 hét)	–	20	8/20 eset	(35)

FAC* adjuváns kezelés után, akár később kialakult recidíva miatt történt sikertelen antraciklin kezelés, a docetaxel esélyt jelenthet az esetleges remisszióra.

E kedvező adatok birtokában megindult a docetaxel polikemoterápiás vizsgálata is áttétes emlőrákban. Hamarosan kiderült, hogy ilyenkor az egyes adagot alig kell csökkenteni, és általában 50–75 mg/m² dózis adása 3 hetente biztonságos. Elsősorban a docetaxel+doxorubicin kombináció hatását vizsgálták, de egyéb kombinációkról is tudomásunk van. A II. fázis vizsgálati eredményeit az *5. táblázat* foglalja össze:

Az *5. táblázat* adatai szerint a docetaxel megfelelő adagban adva eredményesen kombinálható más citosztatikumokkal. Ugyanerre a megállapításra jutottak az ECCO 9 (Hamburg, 1997. szeptember 14–18.) kongresszusán is. Itt az alábbi adatok kerültek ismertetésre: *a)* a docetaxel + mitoxantron sequentialis adásakor 14 mg helyett 25 mg-ig lehet emelni utóbbi mennyiségét anélkül, hogy irreverzíbilis toxicitás lépne fel, *b)* a docetaxel (80 mg/m²/g 3 hét) eredményesen kombinálható Epirubicinnel (120 mg/m²/g 3 hét), *c)* a docetaxel+doxorubicin+cyclophosphamid kombináció nagyobb számú be-

tegen is hatékonynak bizonyul és *d)* G-CSF a különböző kombinációk hatékony adjuvánsa (33, 40, 41).

A taxotere helye az adjuváns terápiában még meghatározásra vár, a vizsgálatok azonban elkezdődtek (16).

Ezzel szemben arra vonatkozóan van már tapasztalat, hogy az áttétes emlőrák első vagy második vonalbeli kezelése egyaránt sikeres-e. A *6. táblázat* összefoglalja ezeket az adatokat májáttétes betegek csoportjaiban.

6. táblázat: Első- és másodvonalbeli docetaxel kezelés hatása emlőrákos betegek májáttéteiben

Első vonalbeli kezelés Docetaxel 75 mg/m²	N		RR%		Szerző
	összes	*máj*	*összes*	*máj*	
	15	11	40	45	(59)
	31	*9*	*52*	*44*	(15)
	46	20	48*	45*	
100 mg/m²	34	10	56	50	(28)
	32	14	56	57	(59)
	31	16	68	75	(11)
	37	*13*	*68*	*77*	(20)
	134	53	61*	60*	
Másodvonalbeli kezelés Docetaxel 100 mg/m² antraciklin nem rezisztens	23	13	61	85	(57)
100 mg/m² antraciklin rezisztens	34	16	54	43	(61)
100 mg/m² antraciklin rezisztens	35	12	57	33	(47)
100 mg/m² antraciklin rezisztens	*38*	*18*	*32*	*14*	(23)
	130	59	50,7*	43,8*	

* medián érték

A felsorolt adatokból egyértelműen kiderült, hogy az első vonalbeli 75 mg/m² taxotere kezelés a 46 beteg közül 48%-ban remissziót idézett elő, 20 betegnek májáttéte is volt, közülük 9 reagált kedvezően (45%). Ha az adagot 100 mg/m² szintre emelték, tovább javultak az arányok: 61/134 betegen észleltek RR-t (61%), s közülük 54-nek volt májáttéte 60%-os remissziós aránnyal.

Az is nyilvánvaló, hogy a másodvonalbeli taxotere kezelés a betegek felében (50,7%) még hatékony. Közöttük a májáttéttel rendelkezők fontos helyet foglalnak el 43,8%-os RR értékkel.

Egyéb daganatok

A taxotere hatékonysága egyéb malignus betegségekben széles körű vizsgálat tárgya lett. A kezdeti adatokat a *7. táblázat* foglalja össze.

A táblázat adatai szerint a taxotere petefészekrák, NSCLC, fej-nyaki rákok, esetleg lágyrész-sarcoma kezelésében juthat szerephez. A gyomor-, pancreas-, colorectalis és renalis tumorok kezelése nem jár ígéretes eredménnyel. További vizsgálatok folynak a taxotere-szenzitív daganatok érzékenységi fokának meghatározására, különös tekintettel a polikemoterápiára. Ezek értékelése későbbi közlemény tárgya.

7. táblázat: Docetaxel daganatellenes hatása malignomákban*

Daganat**	N	RR%	Szerző
petefészek	120	30	(1, 44, 30)
NSCLC	96	28	(10, 8, 49, 39, 19, 68)
fej-nyak	81	32	(9)
gyomor	34	26	(56)
hasnyálmirigy	24	21	(68)
vastagbél, végbél	42	9	(43, 55)
vese	43	5	(17)
lágy rész***	47	21	(62)

* kivétel: emlőrák
** rákok első vonalbeli kezelése
*** sarcoma: másodlagos kezelés

8. táblázat: Docetaxel kezelés mellékhatásai

Tünet	Gyakoriság %
Alopecia	81
Neutropenia gr. IV	55
Bőr	52
Émelygés/hányás	45
Hasmenés	40
Nyálkahártya-toxicitás	34
Ízületi/izomfájdalom	27
Hiperszenzitivitási tünetek	25
Infekciók	21
Láz	17
Oedema	13
Székrekedés	12
Fejfájás	11
Szenzoros neuropathia	5
Szívtoxicitás	0,5

Mellékhatások és azok kivédése

Verweij összefoglaló közleményében (65) 496 beteg taxotere kezelése során észlelt mellékhatásokról tudósít *(8. táblázat)*.

E táblázat adatainak elemzésekor a következő megjegyzéseket kell tenni: *a)* az alopecia a kezeltek többségénél bekövetkezik. *b)* A súlyos leukopenia ugyan a betegek valamivel több mint felében a kezelés velejárója, de dózisfüggő, rövid időtartamú, reverzíbilis és 21%-ban vezetett fertőzések keletkezéséhez. Újabb közlések a telepképző faktorok (G-CSF és GM-CSF) fokozott használata mellett ennél alacsonyabb arányról számolnak be (64, 65). *c)* A bőrtoxicitás megnyilvánulhat erythema megjelenésében, amit fájdalmas hámleválás és körömnecrosis kísérhet. Szteroidok adása csökkenti e mellékhatás kialakulását. *d)* A gastrointestinalis mellékhatások nem jelentősek és jól befolyásolhatók H_3 blokkolókkal. *e)* Anafilaxia gyakorlatilag nem fordul elő, de allergiás reakció a kezelt betegek negyedénél felléphet. A közölt adatok azonban olyan vizsgálatokból származnak, ahol a betegek többsége még nem részesült premedikációban. A standard premedikáció ma abból áll, hogy a beteg 24 órával a 100 mg/m² taxotere inf. megkezdése előtt corticosteroid kezelésben részesül (pl. napi 2×8 mg dexamethason/napi 2×16 mg methylprednisolon 4–5 napon át folytatva). A premedikáció nagymértékben csökkenti a

hiperszenzitivitás keletkezésének gyakoriságát (66). *f)* Szokatlan mellékhatás a folyadékkiválasztás csökkenése folytán előálló oedema. Ez a mellékhatás általában 400 mg/m^2 kumulatív dózis után lép fel. Előzes szteroid kezelés hatékony ellenszernek bizonyul. *g)* A neurotoxicitás ritkán következik be (65). Óvatosság inkább csak a neurotoxikus citosztatikumokkal (ciszplatin, ifoszfamid) történő kombinációk esetén szükséges. *h)* Szívritmuszavarokról elvétve tudósítanak. Tüdőfibrosis előfordulhat (67, 68).

IRODALOM: 1. *Aapro, M., Pujade-Lauraine, E., Lhomme, C. és mtsai:* Phase II. Study of Taxotere in ovarian cancer. EORTC Clinical Screening Group. Proc. ASCO, 1993, *12,* 256. – 2. *Aapro, M. S., Zulian, G., Alberto, P. és mtsai:* Phase I and pharmacokinetic study of RP 56976 in a new ethanol-free formulation of Taxotere. Ann. Oncol., 1992, *3 (Suppl. 5),* 208. – 3. *Aszalos, A., Eckhardt, S.:* Molecular events and targets of anticancer drug therapy. Path. Oncol. Res., 1997, *3,* 147–158. – 4. *Bissery, M. C., Renard, A., Andres, S. és mtsai:* Preclinical Pharmacology and Toxicology of Taxotere (RP 569/76, NSC 628503). Ann. Oncol., 1992, *3 (Suppl. 1),* 121. – 5. *Bissery, M. C., Renard, A., Montay, G. és mtsai:* Taxotere antitumor activity and pharmacokinetics in mice. Proc. AACR, 1991, *32,* 401. – 6. *Bisset, D., Setanoians, A., Cassidy, J. és mtsai:* Phase I and pharmacokinetic study of Taxotere (RP 56976) administered as a 24-hour infusion. Cancer Res., 1993, *53,* 523–527. – 7. *Bozec, J., Nabholz, J. M., Dieras, V. és mtsai:* Docetaxel in combination with Doxorubicin and with Cyclophosphamide as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer: high activity and absence of cardiotoxicity. Proc. AScO, 1997, *16.* – 8. *Burris, H., Eckardt, J., Fields, S. és mtsai:* Phase II trials with Taxotere in patients with NSCLC, Proc. ASXO, 1993, *12,* 335. – 9. *Catimel, G., Verweij, J., Mattijsen, V. és mtsai:* Docetaxel (Taxotere): an active drug for the treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. Ann. Oncol., 1994, *5,* 533–537. – 10. *Cerny, T., Wanders, J., Kaplan, S. és mtsai:* Taxotere is an active drug in NSCLC: a phase II trial of the Early Clinical Trials Group. Proc. ASCO, 1993, *12,* 331. – 11. *Chevallier, B., Fumoleau, F., Kerbrat, P. és mtsai:* Docetaxel is a major cytotoxic drug for the treatment of advanced breast cancer: a phase II trial of the Clinical Screening Group of the EORTC. J. Clin. Oncol., 1995, *13,* 314–322. –12. *De Forni, M., Rougier, R., Adenis, A. és mtsai:* Phase II study of Taxotere in locally advanced and/or metastatic pancreatic cancer. Ann. Oncol., 1994, *5 (Suppl. 5.),* 504. – 13. *Denis, J. N., Greene, A. E., Guenard, D. és mtsai:* A highly efficient practical approach to natural taxol. J. Am. Chem. Soc., 1988, *110,* 5917–5919. – 14. *De Valeriola, D., Brassine, C., Piccart, M. és mtsai:* Study of excretion balance, metabolism and protein binding of C14 radiolabelled Taxotere (RP 56976, NSC 628503) in cancer patients. Proc. AACR, 1993, *34,* 373. – 15. *Dieras, C., Fumuleau, F., Chevallier, B. és mtsai:* Second EORTC Clinical Screening Group phase II trial of Taxotere (Docetaxel) as first line chemotherapy in advanced breast cancer. Proc. ASCO, 1994, *13,* 78. – 16. *Di Leo, A., Crown, J., Nogaret, J. M. és mtsai:* Sequential adriamycin, docetaxel and CMF in the adjuvant treatment of breast cancer. Eur. J. Cancer., 1997, *33,* 5–83. – 17. *Einzig, A. I., Gorowski, E., Sassloff, D. és mtsai:* Phase II trial of taxol in patients with metastatic renal cell carcinoma. Cancer Inv., 1991, *9,* 133–136. – 18. *Extra, J. M., Rosseau, F., Bruno, R. és mtsai:* Phase I and pharmacokinetic study of Taxotere (RP 56976, NSC 628503) given as a short intravenous infusion. Cancer Res., 1993, *53,* 1037–1042. – 19. *Francis, P. A., Rigas, J. R., Kris, M. G. és mtsai:* Phase II trial of docetaxel (taxotere) in patients with stage III and IV NSCLC. J. Clin. Oncol., 1994, *12,* 1232–1237. – 20. *Fumoleau, P., Chevallier, B., Kerbrat, P. és mtsai:* A multicentre phase II. study of the efficacy and safety of docetaxel as first-line treatment of advanced breast cancer: report of the Clinical Screening Group of the EORTC. Ann. Oncol., 1996, *7,* 165–171. – 21. *Fumoleau, P., Chevallier, B., Kerbrat, R. és mtsai:* First line chemotherapy with Taxotere in advanced breast cancer. A phase II study of the EORTC Screening Group. Proc. ASCO, 1993, *12,* 56. – 22. *Fumoleau, F.:* Treatment of patients with liver metastases. Anti-Cancer Drugs., 1996, *7 (Suppl. 2),* 21–23. – 23. *Guastalla, J. P., Bonneterre, J., Fumoleau, P. és mtsai:* A phase II trial of docetaxel in patients with anthracycline-resistant metastatic breast cancer. Eur. J. Cancer, 1995, *31A (Suppl. 5.).* – 24. *Gueritte-Vogelein, F., Guenard, D., Lavelle, F. és mtsai:* Relationships between the structure of taxol analogues and their antimitotic activity. J. Med. Chem., 1991, *34,* 992–998. – 25. *Hanauske, A., Degen, D., Hilsenbeck, S. G. és mtsai:* Effects of Taxotere and Taxol on in vitro colony formation of freshly explanted human tumor cells. Anti-Cancer Drugs., 1992, *3,* 121–124. – 26. *Harrison, S., Dykes, D., Sheperd, R. V. és mtsai:* Response of human tumor xenografts to Taxotere. Proc. AACR, 1992, *33,* 526. – 27. *Hilkens, P. H. E., Verweij, J., Vecht, Ch. J. és mtsai:* Clinical characteristics of severe peripheral neuropathy induced by docetaxel. Ann. Oncol., 1997, *8,* 187–190. – 28. *Hudis, C. A., Seidman, A. D., Crown, J. P. és mtsai:* Phase II and pharmacology study of metastatic breast cancer. J. Clin. Oncol., 1996, *14,* 422–428. – 29. *Jones, S., Winer, E., Vogel, C. és mtsai:* A multicenter randomized trial of Navelbine vs. iv. Alkeran in patients with anthracycline-refractory advanced breast cancer. Proc. ASCO, 1994, *103,* 216. – 30. *Kavanagh, J. J., Kudelka A. P., Freedman, R. S. és mtsai:* A phase II trial of Taxotere in ovarian cancer patients refractory to cisplatin/carboplatin therapy. Proc. ASCO, 1993, *12,* 259. – 31. *Kingston, D. G. Samaranayke, G., Ivey, C. A.:* The chemistry of taxol, a clinically useful anticancer agent. J. Nat. Prod., 1990, *53,* 1–12. – 32. *Kourousis, C., Androulakis, N., Kakolyris, S. és mtsai:* Phase I study of alternating docetaxel and mitoxantrone with G-CSF support in advanced breast cancer. Proc. ASCO, 1997. 16. old. – 33. *Kourousis, C., Androulakis, N., Kakolyris, S. és mtsai:* Phase I study of alternating docetaxel and mitoxantrone with G-CSF support in advanced breast cancer. Eur. J. Cancer, 1997, *33,* 682. – 34. *Kuniaki, J., Hirofumi, F., Tanaka, O. és mtsai:* Phase I and pharmacological study of Docetaxel combined with Doxorubicin for advanced breast cancer. Proc. ASCO. 1997. 16. old. – 35. *Lortholary, A., Maillart, P., Delva, R. és mtsai:* Phase I dose finding study with the combination docetaxel and continuous infusion 5-fluorouracil in metastatic breast cancer patients after failure to anthracyclines. Proc. ASCO, 1997, 16. old. – 36. *Mangatal, L., Adeline, M. T., Guenard, D. és msai:* Application of the vicinal oxymination reaction with a symmetric induction to the hemisynthesis of taxol ad analogues. Tetrahedron, 1989, *45,* 177–190. – 37. *Marland, M., Gaillard, C., Sanderink, G. és mtsai:* Kinetics, distribution, metabolism of radiolabelled Taxotere in mice and dogs. Proc. AACR, 1993, *34,* 393. – 38. *Merad, M., LeCesne, A., Baldeyrou, P. és mtsai:* Docetaxel and interstitial pulmonary injury. Ann. Oncol., 1997, *8,* 191–194. – 39. *Miller, V. A., Rigas, J. R., Francis, P. A. és mtsai:* Phase II trial of a 75 mg/m^2 dose of Docetaxel with Prednisone, premedication for patients with advanced NSCLC. Cancer, 1995, *75,* 968–972. – 40. *Nabholz, J. M., Smyllo, M., Mackey, J. R. és mtsai:* Taxotere, doxorubicin and cyclophosphamide (TAC) in the treatment of metastatic breast cancer. Eur. J. Cancer., 1997, *33,* 5–146. – 41. *Pagani, O., Aapro, M., Martinelly, G. és mtsai:* Dose finding study of high-dose epirubicin and docetaxel as first line chemotherapy in advanced breast cancer. Eur. J. Cancer, 1997, *33,* 5–147. – 42. *Pazdur, R., Kudelka, A. P., Kavanagh, J. és mtsai:* The taxoids: Paclitaxel (Taxol) and docetaxel (Taxotere). Cancer Treatment Rev., 1993, *19,* 351–386. – 43. *Pazdur, R., Lassere, Y., Soh, L. T. és mtsai:* Phase II trial of docetaxel (Taxotere) in metastatic colorectal carcinoma. Ann. Oncol., 1994, *5,* 468–470. – 44. *Piccart, M. J., Gore, M., Ten Bokkel Huinink, W. és mtsai:* Taxotere: An active new drug for the treatment of advanced ovarian cancer. Proc. ASCO, 1993, *12,* 258. – 45. *Piccart, M. J.:* Docetaxel: a new defence in the management of breast cancer. Anticancer Drugs, 1995, *6 (Suppl. 4.),* 7–11. – 46. *Piccart, M. J., Klijn, J., Mauriac, L. és mtsai:* Weekly docetaxel with or without prophylactic steroids as 2nd line treatment for metastatic breast cancer: a randomized trial of the EORTC Breast Cancer Study Group. Ann. Oncol., 1994, *5 (Suppl 8.),* 27. – 47. *Ravdin, P. M., Burris, H. A., Cook, G. és mtsai:* Phase II trial of docetaxel in advanced anthracycline-resistant or anthracenedione-resistant breast cancer. Eur. J. Cancer, 1995, *31A (Suppl. 5.).* – 48. *Ravdin, P. M.:* Treatmant of patients resistant to anthracycline therapy. Anti-Cancer Drugs., 1996, *7 (Suppl. 2.),* 13–16. – 49. *Rigas, J. R., Francis, P. A., Kris, M. G. és mtsai:* Phase II trial of Taxotere in NSCLC: Proc. ASCO, 1993, *12,*

336. – 50. *Ringel, J., Horwitz, S. B.:* Studies with RP56976 (Taxotere): a semisynthetic analog of taxol. J. Nat. Cancer. Inst., 1991, *83,* 288–291. – 51. Effects of Taxotere on murine and human tumor cell lines. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1992, *187,* 164–170. – 52. *Rowinsky, E. K., Donehower, R.C.:* Antimicrotubule agents. In: De Vita, V. T., Hellman, S., Rosenberg, S.: Cancer. Basic Principles and Practice (5th ed.). Lippincott-Raven. Philadelphia, 1996, 467–483. old. – 53. *Seidman, A. D., Hudis, C., Crown, J. P. A. és mtsai:* Phase I evaluation of taxotere as initial chemotherapy for metastatic breast cancer. Proc. ASCO, 1993, *12,* 64. – 54. *Seidman, A. D., Reichman, B. S., Crown, J. P. A. és mtsai:* Paclitaxel as a second-line and subsequent therapy of metastic breast cancer: activity independent prior response. J. Clin. Oncol., 1995, *13,* 151. – 55. *Sternberg, C. N., Ten Bokkel Huinink, W., Kaye, S. és mtsai:* Taxotere in the treatment of advanced colorectal carcinoma. Eur. J. Cancer, 1993, *29A (Suppl. 6.),* S 100. – 56. *Sulkes, A., Cavalli, F., Van Oosterom, A. és mtsai:* Taxotere is active in advanced gastric carcinoma. Results of a phase II clinical trial. Europ. J. Cancer, 1993, *29A (Suppl. 6.),* S 101. – 57. *Ten Bokkel-Huinink, W. W., van Oosterom, A., Piccart, M. és mtsai:* Taxotere in advanced breast cancer: aphase II trial of the EORTC Early Clinical Trials Group, Proc. ASCO, 1993, *12,* A81. – 58. *Trudeau, M. E., Eisenhauer, E. A., Lofters, W. és msai:* Phase II study of Taxotere as first line chemotherapy for metastatic breast cancer: a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group study. Prof. ASCO, 1993, *12,* 64. – 59. *Trudeau, M. E., Eisenhauer, E. A., Higgins, B. P. és mtsai:* Docetaxel in patients with metastatic breast cancer: a phase II study of the National Cancer Insitute of Canada Clinical Trials Group. J. Clin. Oncol., 1996, *14,* 422–428. – 60. *Valero, V., Esparza, L., Holmes, F. és mtsai:* Phase II Study of Taxoter in refractory metastatic breast cancer. Eur. J. Cancer, 1993, *29A (Suppl. 6.),* 583. – 61. *Valero, V., Holmes, F. A., Walters, R. S. és mtsai:* Phase II trial of docetaxel: a new highly effective antineoplastic agent in the management of patients with anthracycline-resistant metastatic breast cancer. J. Clin. Oncol., 1995, *13,* 2886–2894. – 62. *van Hoesel, Q. G. C. M., Verweij, J., Catimel, G. és mtsai:* Phase II study with Docetaxel (Taxotere) in advanced soft tissue sarcomas of the adult. Ann. Oncol, 1994, *5,* 539–542. – 63. *Verguniol, J. C., Bruno, R., Montay, G. és mtsai:* Determination of Taxotere in human plasma by a semi-automated HPLC method. J. Chromatogr., 1991, *582,* 273–278. – 64. *Vermorken, J. G., Ten Bokkel-Huinink, W. W., Mandjes, J. A. M. és mtsai:* High-dose Paclitaxel with G-CSF in patients with advanced breast cancer refractory to anthracycline therapy. A European Cancer Center Trial. Semin. Oncol., 1995, *22,* 16–22. – 65. *Verweij, J., Clavel, M., Chevallier, B.:* Paclitaxel (Taxol) and docetaxel (Taxotere): not simply two of a kind. Ann. Oncol., 1994, *5,* 495–505. – 66. *Verweij, J., Planning, A. S. T., Van der Berg, M. E. L. és mtsai:* A phase I study of docetaxel and cisplatin in patients with solid tumors. Ann. Oncol., 1994, *5 (Suppl. 5.),* 504. – 67. *Wani, M. C., Taylor, H. L., Wall, M. E. és mtsai:* Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from taxus breifolia. J. Am. Chem. Soc., 1971, *93,* 2325–2327. – 68. *Watanabe, K., Yokoyama, A., Furuse, K. és mtsai:* Phase II trial of docetaxel in previously untreated NSCLC. Proc. ASCO, 1994, *13,* 1095.

(Eckhardt Sándor dr., *Budapest,* Ráth György u. 7–9. 1122)

Furon®-nal

naponta közel

300 000 Ft (!!!)

megtakarítható*

* Magyarországon 1997-ben naponta átlagosan 110 597 tabletta és 7 612 ampulla furosemid tartalmú készítményt használtak fel.

Ha Ön a szükséges furosemid kezelést **Furon®**-nal végzi, fogyasztói áron számolva, tablettánként 2 Ft-ot, ampullánként pedig 9,90 Ft-ot takarít meg.

A **Furon®** 250 mg-os infúziós koncentrátummal azonos hatóanyagtartalomra (12,5 darab 20mg-os ampulla) számítva, kórházi áron 259 Ft-tal fizet kevesebbet.

90% KGY

Sok kicsi sokra megy !

Minőség reális áron

Ludwig Merckle GmbH

Magyarországi Információs Iroda
1145 Budapest, Uzsoki u. 36/a
Tel: 251-86-96, Fax: 251-48-79

Irritábilis colon szindrómánál

DICETEL®

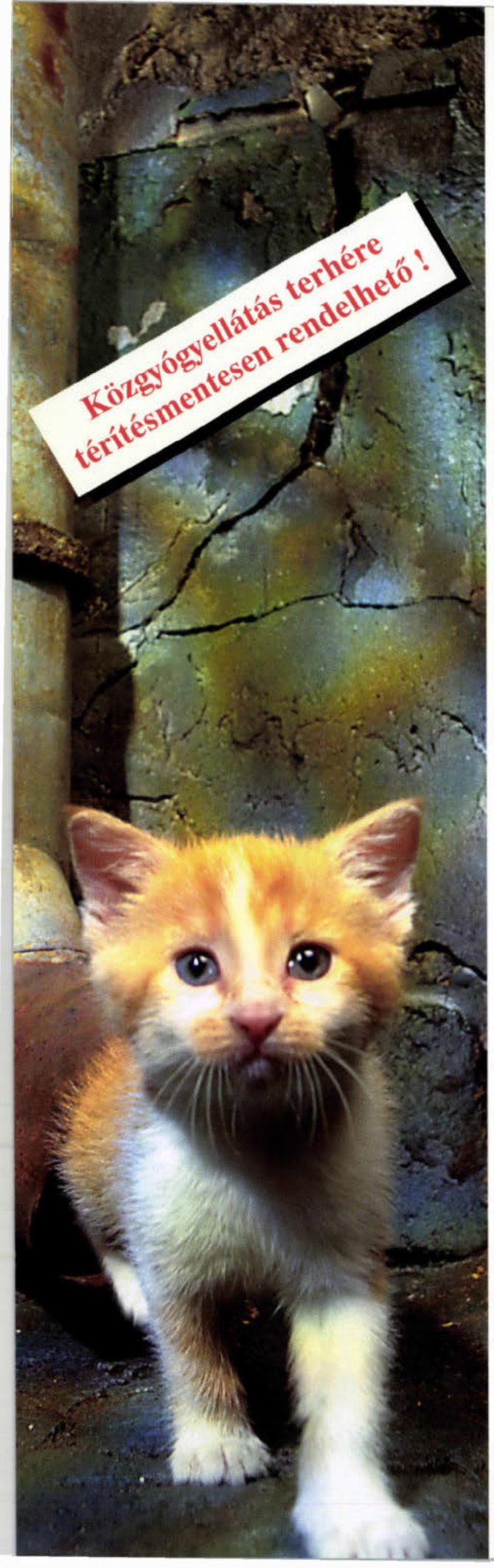
filmtabletta

- oldja a fájdalmas görcsöket
- megszünteti a székelési rendellenességeket, a görcsös székrekedést és a hasmenést
- megszünteti a kínzó felfúvódást
- jól tolerálható

SOLVAY

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



Macska a talpán !

CHINOTAL®

drazsé 400 mg pentoxifyllin
injekció 100 mg pentoxifyllin

Változatlan hatóanyag

Változatlan farmakokinetika

Változatlan hatás

•

Kevesebb színezőanyag

Könnyebben lenyelhető forma

Új név

CHINOTAL®

A gyógyszeralkalmazási előírás teljes szövegét
a "Vademecum" című kiadvány tartalmazza.

OGYI-T.: 4684
OGYI-T.: 4685

CHINOIN
1045 Budapest, Tó utca 1-5.
Tel.: 169-0900 Fax: 169-0282

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Krónikus C hepatitis klinikopatológiai képének alakulása 6 és 12 hónapos interferon-alfa kezelést követően

Jármay Katalin dr., Karácsony Gizella dr., Ozsvár Zsófia dr., Nagy István dr., Lonovics János dr. és Schaff Zsuzsanna dr.[1]

Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem Szeged, I. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Lonovics János dr.)
Semmelweis Orvostudományi Egyetem Budapest, I. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet (igazgató: Szende Béla dr.)[1]

Célkitűzések: Az interferon-alfa (IFN-alfa) terápia krónikus C hepatitis kezelésében általánosan elfogadott. A kezelésre reagáló betegek 25–50%-a a terápia befejezése után visszaesést mutat. Tanulmányukban a biokémiai válaszreakció és a máj szövettani vizsgálata alapján hasonlították össze a 6 és 12 hónapos IFN-alfa kezelés eredményességét. *Beteg és módszer:* 20 krónikus C hepatitisben szenvedő beteg (13 férfi, 7 nő) adatait dolgozták fel. 10 beteg 6 hónapos, 10 beteg 12 hónapos IFN-alfa (Intron-A, Schering-Plough) kezelésben részesült (3 MU dózis heti 3 alkalommal s. c.). A biokémiai válaszreakció kontrollálása folyamatos volt, a máj biopsiás vizsgálata a kezelés megkezdése előtt fél éven belül és azt követően fél évvel történt. *Eredmények:* Mindkét betegcsoportban szignifikáns mértékű javulás mutatkozott a szérum alanin-aminotranszferáz szintben, melyet a máj biopsiás vizsgálata alapján a necroinflammatiós aktivitás (grade) szignifikáns javulása kísérte a 12 hónapos kezelésben részesült betegcsoportban. A szövettani kép a kórkép stádiumát illetően (stage, fibrosis mértéke) – alkalmazva a Chevallier-féle pontrendszert – szignifikáns progressziót mutatott mindkét betegcsoportban. *Következtetések:* A 12 hónapig tartó IFN-alfa kezelés eredményesebb a 6 hónapos kezelésnél. A biokémiai válaszreakció és a szöveti kép alapján a kórkép aktivitása szignifikánsan csökkent ebben a csoportban. A normális alanin-aminotranszferáz érték nem nyújt garanciát a krónikus hepatitis inaktivitását illetően. A IFN-alfa nem befolyásolja a kórkép szöveti stádiumának progresszióját, melynek korrekt megítélésében jelenleg még a májbiopsia fontos módszer marad.

Kulcsszavak: histopatológia, interferon-alfa, krónikus C hepatitis, májbiopsia

Histological evaluation of response to 6 and 12 months interferon-alfa therapy in chronic C hepatitis. *Background and aims:* Interferon-alfa (IFN-alfa) has recently been introduced for chronic C hepatitis treatment; however, the response rate is merely 25–50%. The aims of this follow-up study were to compare the efficacy of 6 and 12-month IFN-alfa treatment via liver biopsy scores and to evaluate the correlation with the biochemical response. *Patients and methods:* 20 chronic C hepatitis patients were studied. 10 patients received IFN-alfa therapy for 6 months, and 10 for 12 months (3 million units three times a week). Liver biopsy material was taken before and after therapy. *Results:* There was a significant serum alanine aminotransferase (ALT) level improvement in both groups, but a significant histological improvement in necroinflammatory activity (grade) occured only in the 12-month group. The Chevallier stage scores demonstrated a significant progression in both groups. *Conclusions:* 12-month IFN-alfa treatment affords a better response in the liver histology grade and serum ALT level, but not the stage; a normal ALT does not guarantee hepatitis inactivity. Liver biopsies appear indispensable for monitoring the fibrotic changes in chronic C hepatitis.

Key words: chronic C hepatitis, histopathology, interferon-alfa, liver biopsy

A hepatitis C vírus fertőzés (HCV) epidemiológiai gyakorisága, szövődményei, valamint a terápia megoldatlansága miatt az utóbbi években az érdeklődés központjában áll. A HCV fertőzés Nyugat-Európában és Észak-Amerikában a populáció 0,1–2%-ában fordul elő, a mediterrán és trópusi országokban 3–6%-ban mutatható ki. 1989-es adatok alapján hazánkban a HCV fertőzés a parenterálisan terjedő vírushepatitisek leggyakoribb oka, a népesség fertőzöttsége 1,6%-nak bizonyult (15).

A flavivírusok családjába tartozó HCV vírus RNS vírus, döntően a májsejtekben replikálódik, genomját 1989-ben azonosították (6). Az utóbbi években a vírusszekvencia-vizsgálatok a vírus több genotípusát különítették el, melyek predominanciája földrajzi területenként változik. Európában és az Egyesült Államokban a I. genotípus a domináns. Klinikai tanulmányok tanulsága szerint a genotípus szignifikáns módon determinálja a kórkép lefolyását és a kezelés eredményességét, így az I/b típus nehezen kezelhető, súlyos lefolyású kórképet okoz (20, 38, 40).

A HCV fertőzést klinikailag hullámzó szérum transzaminász értékek, nagyarányú (50–80%-os) krónikus lefolyás jellemzi. A krónikus esetek kb. 20%-ában májcirrhosis, majd az infekciót követő 20–30 év elteltével 3–5%-os gyakorisággal hepatocellularis carcinoma (HCC) alakul ki (12, 31, 42, 43, 46). A krónikus C hepatitis korai diagnózisa és hatásos kezelésének mielőbbi megkezdése tehát nagy fontosságú.

Napjainkban a krónikus C vírushepatitis hatékony terápiáját az interferon-alfa (IFN-alfa) kezelés jelenti,

melynek célja a vírus eliminálása a betegek szérumából és májából. Ezt a krónikus fertőzés biokémiai paramétereinek és szövettani jeleinek megszűnésével monitorizálhatjuk. Közlemények tanulsága alapján IFN-alfa kezelés során a betegek kb. 50–80%-ában lehet biokémiai remissziót elérni (3, 7, 10, 22, 27, 50). A kezelésre reagáló betegeknél azonban az esetek mintegy felében a kezelést követő 6 hónapon belül relapszus jelentkezik, tartós remisszió mindössze a betegek kb. 40%-ában érhető el (30, 37–40).

Munkánk céljául tűztük ki, hogy összehasonlítsuk a krónikus C hepatitis 6 és 12 hónapos IFN-alfa kezelés hatásosságát, valamint hogy összevessük az ismert szövettani értékelő rendszerek egyes paramétereit a kétféle időtartamú kezelés kapcsán. Esetleges korrelációt kerestünk a biokémiai és szövettani markerek között, hogy szövettani prognosztikai paramétert találjunk a kezelésre szoruló betegek megfelelő kiválasztása céljából.

Betegek és módszerek

Munkánkban 20 krónikus C vírushepatitisben szenvedő beteg (13 férfi, 7 nő) klinikai és szövettani adatait tanulmányoztuk. A betegek életkora 20 és 59 év között volt (medián: 41 év). A C vírus fertőzés epidemiológiai adatai a következőképpen alakultak:

Transzfúziót követő:	14 beteg
Foglalkozás körében kialakult (eü. dolgozó):	4 beteg
Ismeretlen eredetű:	2 beteg

A krónikus C vírushepatitis klinikai diagnózisa a következő kritériumokon alapult:

1. Fél éven át tartó szérum transzamináz szint (ALT, AST)-emelkedés, mely meghaladta, vagy egyenlő volt a normál értékek 1,5×-évél.

2. A betegek szérumában HCV antitest (anti HCV) detektálása, illetve a betegek egy részében HCV-RNA pozitivitás igazolása PCR technikával. A vírus genotípusának megállapítására, valamint a HCV-RNA kvantitatív meghatározására a vizsgálatok idején még nem volt lehetőség.

3. A betegek anamnézisében alkoholabúzus vagy egyéb okból kialakult krónikus májbetegség nem szerepelt.

A betegek fele (n = 10) 3MU IFN-alfa 2b (Intron-A®, Schering-Plough) kezelésben részesült subcutan injekció formájában heti 3 alkalommal, 6 hónapon keresztül (I. csoport), míg a további 10 beteg ugyanezt a terápiás sémát kapta 12 hónapon át (II. csoport).

A máj szövettani vizsgálatára 2 alkalommal került sor: az IFN-alfa kezelés előtt fél éven belül, majd fél évvel a kezelés befejezését követően. A perkután májbiopsiát módosított Menghini-tűvel (Surecut®) végeztük, a szövetminták minden esetben értékelhető méretűek voltak (több mint 5 portális terület).

A biopsiás minták rögzítése 6%-os pufferolt neutrális sós formalinban történt. Paraffin beágyazást követően a 4–5 μ vastagságú metszeteket hematoxilin-eosinnal, PAS, emésztett PAS festéssel, a kollagén rostozat kimutatására pikro-szíriusz vörös festéssel, a retikuláris váz értékelésére Gömöri-féle ezüstözési technikával festettük.

A biopsiás minták értékelését egymástól függetlenül két patológus végezte, az esetleges szubjektivitásból adódó eltérések kiküszöbölése céljából. A szövettani diagnózis alapját a *Knodell és mtsai* által kidolgozott pontrendszer (19) és a *Desmet és mtsai* (9) által javasolt krónikus hepatitis új klasszifikáció és pontozási rendszer képezte. *Desmet és mtsai* a Knodell-féle pontrendszer alapját képező első három szöveti paramétert mint a krónikus hepatitis aktivitását (grade vagy histologiai aktivitási index: HAI), míg a negyedik szöveti jellemzőt (fibrosis kiterjedésének mértéke) pedig a folyamat stádiumaként (stage) jelölik meg. A folyamat aktivitásában 4 súlyossági fokozatot különböztetnek meg: a) minimális krónikus hepatitis (HAI: 1–3); b) enyhe krónikus hepatitis (HAI: 4–8); c) közepes krónikus hepatitis (HAI: 9–12); valamint d) súlyos krónikus hepatitis (HAI: 13–18). A fibrosis kiterjedésének mértéke alapján a következő stádiumokat jelölték meg: 1. enyhe fokú fibrosis; 2. közepes fokú (portalis régióra lokalizálódó) fibrosis; 3. áthidaló vagy ún. bridging fibrosis, valamint 4. cirrhosis.

A kórkép stádiumának pontosabb megítélésére az *M. Chevallier és mtsai* (5) által javasolt szemikvanitatív pontrendszert alkalmaztuk, mely a kötőszövet-szaporulat lokalizációját (centrolobularis vena – CLV –, perisinusoidalis terület – PS –, portalis háromszög – PT – az esetlegesen meglévő septumok számának és szélességének leírása) és ezek pontértékeit összegzi.

A statisztikai feldolgozás a Wilcoxon-féle előjeles rang próbával történt, emellett Spearman-féle rangkorrelációt is alkalmaztuk.

Eredmények

A krónikus hepatitis szöveti aktivitását („fokozat" = HAI), illetve stádiumát („stádium" = fibrosis mértéke) a 6 és 12 hónapos IFN-alfa kezelés előtt és azt követően az *1.* és *2. táblázat* szemlélteti.

A 6 hónapos IFN-alfa kezelésben részesült *I. betegcsoport*ban a *kórkép aktivitás*a a következőképpen alakult: enyhe aktivitású krónikus hepatitis (HAI: 4–8) volt a leggyakoribb induló diagnózis (9 eset), közepes aktivitású hepatitist (HAI: 9–12) 1 esetben láttunk, míg minimális aktivitású krónikus hepatitist egyetlen esetben sem diagnosztizáltunk *(1. táblázat: A)*.

Az IFN-alfa kezelést követően közepes fokú aktivitást mutató krónikus hepatitis enyhe aktivitásúra mérséklődött, a 9 enyhe aktivitást mutató esetek száma 6 esetre csökkent, valamint 3 betegnél lehetett minimális aktivitást mutató krónikus hepatitist igazolni *(1. táblázat: A)*.

A *kórkép stádium*át, azaz a fibrosis alakulását analizálva: a kezelés megkezdésekor 5 esetben láttunk a portalis régióra korlátozódó közepesen súlyos fokú kötőszövet-felszaporodást, 2 esetben ún. áthidaló (bridging) fibrosis látszott, míg 3 esetben egyáltalán nem, vagy csak enyhe mértékben mutatkozott portalis kötőszövet-szaporulat *(2. táblázat: A)*. Az IFN-alfa kezelést követően 4–4 esetben látszott közepesen súlyos fokú és ún. bridging fibrosis, az enyhe stádiumban lévő esetek száma 2-re csökkent *(2. táblázat: A)*.

A 12 hónapos IFN-alfa kezelésben részesült *II. betegcsoport*ban szintén az enyhe aktivitású krónikus hepatitis jeleit mutató esetek száma volt a legnagyobb (6 beteg), közepes aktivitású formát 4 betegnél igazoltunk, ez a szám a kezelést követően már csak 1 volt, az enyhe aktivitású esetek száma 8-ra emelkedett, sőt 1 esetben minimális aktivitású esetet is diagnosztizáltunk *(1. táblázat: B)*.

Ebben a betegcsoportban a kórkép *stádium*a már a kezelés megkezdésekor is előrehaladottabb volt, 7 esetben igazoltunk bridging fibrosist, 3 esetben pedig közepesen súlyos fokú kötőszövet-felszaporodást. A kezelés befejezését követően 3 esetben már cirrhosis látszott, további 3 esetben maradt a diagnózis bridging fibrosis, ugyanakkor 1 esetben közepesen súlyos fokúvá mérséklődött a kötőszövet-szaporulat *(2. táblázat: B)*.

Szignifikáns javulást detektáltunk krónikus C hepatitis histologiai aktivitásában, valamint az alanin-aminotranszferáz (ALT) változásában, mindkét betegcsoportban *(1. ábra A, B)*. A kórkép stádiuma azonban szignifikáns változást nem mutatott a kezelést követően

1. táblázat: Szöveti aktivitás (HAI) 6 (A) és 12 hónapos (B) IFN-alfa kezelés előtt és után (n = 10)
A (n = 10)

Szöveti aktivitás (HAI) kezelés előtt	Szöveti aktivitás (HAI) kezelés után			
	minimális chr. h. HAI: 1–3	enyhe chr. h. HAI: 4–8	közepes chr. h. HAI: 9–12	összesen
Minimális chr. h. HAI: 1–3	0	0	0	0
Enyhe chr. h. HAI: 4–8	3	6	0	9
Közepes chr. h. HAI: 9–12	0	1	0	1
Összesen	3	7	0	10

B (n = 10)

Szöveti aktivitás (HAI) kezelés előtt	Szöveti aktivitás (HAI) kezelés után			
	minimális chr. h. HAI: 1–3	enyhe chr. h. HAI: 4–8	közepes chr. h. HAI: 9–12	összesen
Minimális chr. h. HAI: 1–3	0	0	0	0
Enyhe chr. h. HAI: 4–8	1	5	0	6
Közepes chr. h. HAI: 9–12	0	3	0	6
Összesen	1	8	1	10

2. táblázat: Szöveti stádium 6 hónapos (A) és 12 hónapos (B) IFN-alfa kezelés előtt és után (n = 10)
A (n = 10)

Szöveti stádium kezelés előtt	Szöveti stádium kezelés után				
	enyhe fokú fibrosis	közepes (portalis) fibrosis	bridging fibrosis	cirrhosis	összesen
Enyhe fokú fibrosis	2	1	0	0	3
Közepes (portalis) fibrosis	0	3	2	0	5
Bridging fibrosis	0	0	2	0	2
Cirrhosis	0	0	0	0	0
Összesen	2	4	4	0	10

B (n = 10)

Szöveti stádium kezelés előtt	Szöveti stádium kezelés után				
	enyhe fokú fibrosis	közepes (portalis) fibrosis	bridging fibrosis	cirrhosis	összesen
Enyhe fokú fibrosis	0	0	0	0	0
Közepes (portalis) fibrosis	0	3	0	0	3
Bridging fibrosis	0	1	3	3	7
Cirrhosis	0	0	0	0	0
Összesen	0	4	3	3	10

egyik csoportban sem. A kötőszövet eloszlását felmérő szemikvantitatív pontrendszert (SSS) alkalmazva azonban már szignifikáns mértékű eltérés mutatkozott a kezelést követően ugyancsak mindkét betegcsoportban *(1. ábra C, D)*.

A kórkép aktivitására utaló szövet (grade) és biokémiai (ALT) paramétereket vizsgálva megállapítható, hogy a II. betegcsoportban *(2. ábra B)* a kezelés kezdetekor mindkét paraméter a kórkép súlyosabb fokú aktivitására utalt (magas ALT értékek, magas grade pont értékek). A hosszan tartó kezelés (12 hónap) nagyobb mértékű javulást eredményezett mindkét paraméter vonatkozásában, összehasonlítva a rövidebb időtartamú (6 hónap) kezelésben részesült betegcsoporttal, hiszen a kezelésre nem reagáló betegek száma (ún. non-responderek) alacsonyabb volt itt, mint az I. betegcsoportban *(2. ábra A)*.

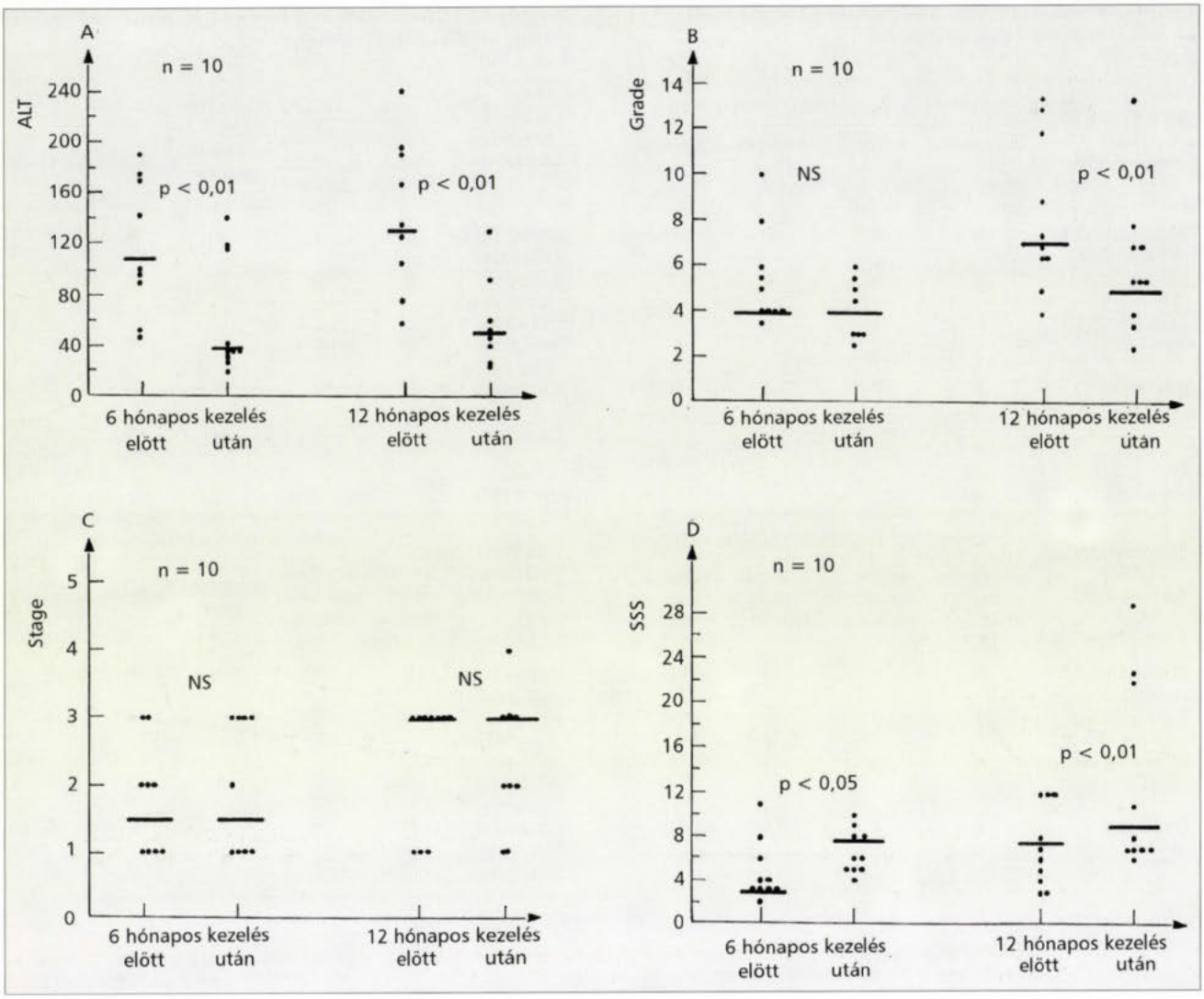
Összevonva a két betegcsoport ALT és grade értékeit az IFN-alfa kezelés előtt *(3. ábra A)* és azt követően *(3. ábra B)*, szignifikáns korreláció mutatkozott a két változó mozgása között a kezelést követően éppúgy, mint a betegcsoportokban külön-külön *(3. ábra C és D)*.

Ugyancsak szignifikáns, negatív korreláció mutatkozott a II. betegcsoportban a gyulladás aktivitása (grade) és az extracellularis matrix alakulása (stádium) között a szemikvantitatív pontrendszert (SSS) alkalmazva *(4. ábra)*.

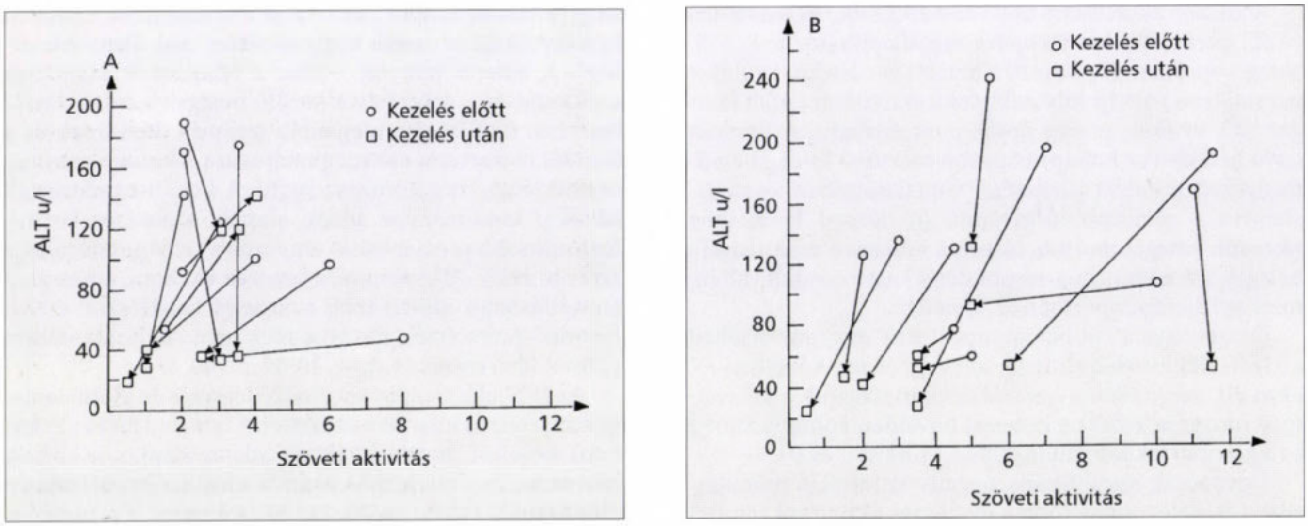
Megbeszélés

Krónikus C vírushepatitises betegek hatásos kezelését *Hoofnagle és mtsainak* (16) első közlése óta az IFN-alfa terápia jelenti (1, 7, 25, 30, 33, 38, 45, 50) annak ellenére, hogy a javuló állapot (ALT-szint normalizáció, a szöveti kép javulása) az esetek nagy részében csak átmeneti jellegű. A sikeres terápiát – azaz a relapsusok számának csökkenését – a kezelésre kerülő betegek adekvát kiválasztása, az IFN-alfa megfelelő terápiás dózisának és a kezelés időtartamának meghatározása, a kezelés eredményességének monitorozása segíti. A közölt randomizált klinikai tanulmányok adatai alapján a hatásos kezelés legfontosabb predisponáló tényezői: a HCV genotípusa, a szérum HCV-RNA szintje, a betegek életkora, a betegség fennállásának időtartama, a kezelés kezdetekor észlelt Knodell score érték, illetve a még nem cirrhosis stádiumában lévő esetek (1, 2, 11, 20, 22, 32, 40, 47).

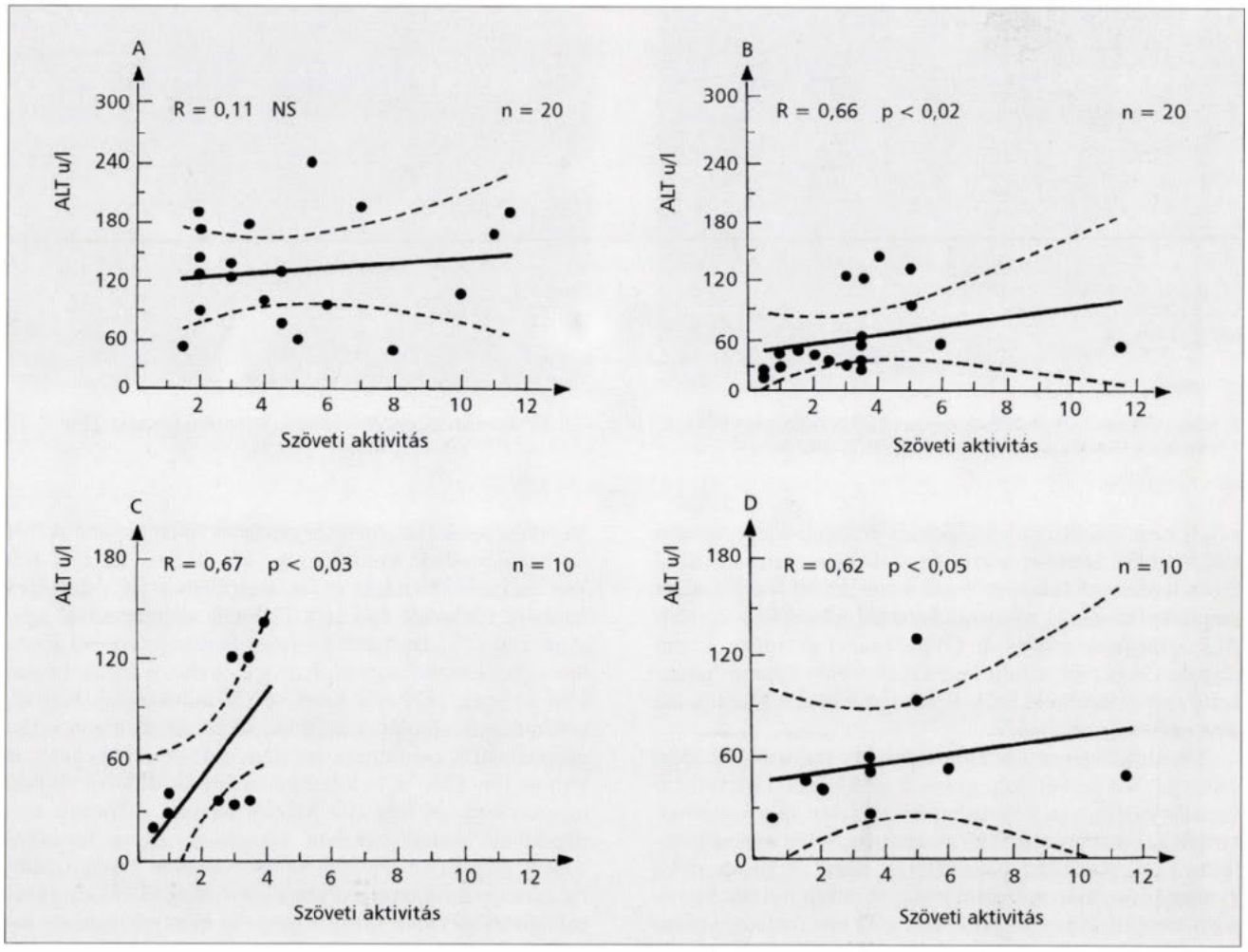
Az IFN-alfa terápia optimális dózisára és időtartamára konszenzus még nem született. A hosszan tartó (12 hónap) kezelést javasló közlések adatai alapján a kórkép aktivitása és a relapsusok aránya jelentősebb mértékben csökken (3, 11, 13, 18, 20, 21, 48), szemben a 6 hónapos kezelési periódussal. Mások a szer adagjának emelése esetén (35), megint mások a dózis fokozatos csökkentése mellett értek el tartósan jó eredményt (41).



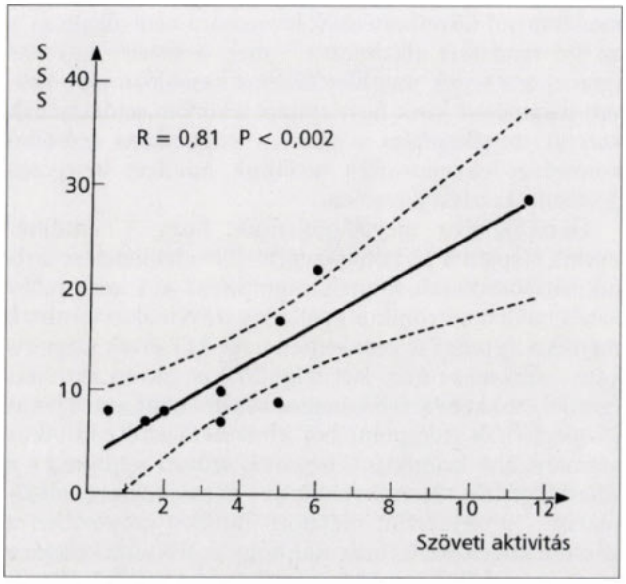
1. ábra: Szérum ALT érték (A), a szöveti aktivitás (grade-HAI) (B) és a szöveti stádium (C–D) értékeinek változásai 6 és 12 hónapos IFN-alfa kezelés előtt és után (Wilcoxon előjeles rang próba)



2. ábra: A szérum ALT érték és a szöveti akivitás (grade-HAI) pont értékeinek változása az I. (A) és II. (B) betegcsoportban (Spearman korrelációs koefficiens)



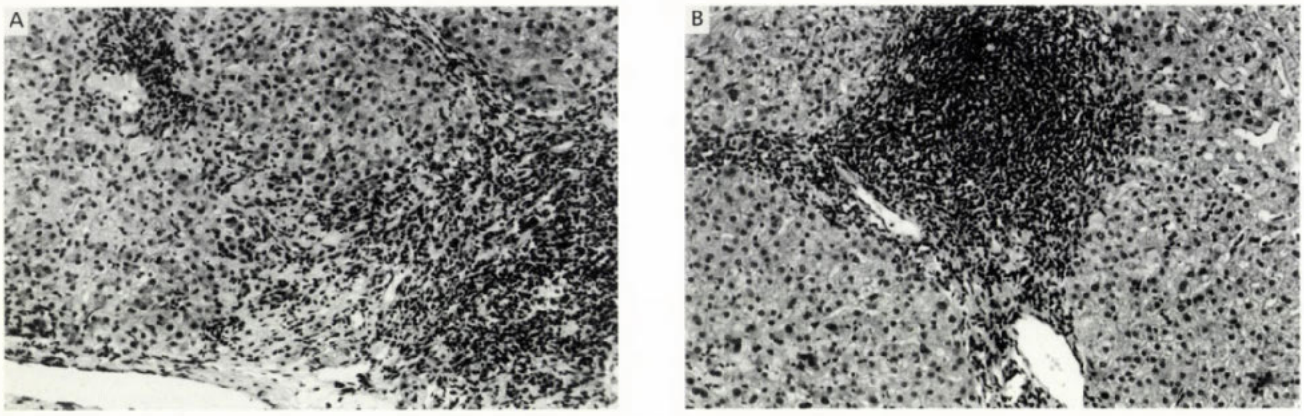
3. ábra: Krónikus hepatitis szöveti aktivitása és a szérum ALT értékek közötti korreláció az összesített két betegcsoportban az IFN-alfa kezelés előtt (3A), kezelés után (3B), valamint az I. és II. betegcsoportban a kezelés után (3C–3D) (Spearman korrelációs koefficiens)



4. ábra: A szöveti aktivitás (grade-HAI) és a kórkép stádiuma (SSS) közötti korreláció a II. betegcsoportban (Spearman korrelációs koefficiens)

Vizsgálataink alapján – jóllehet eredményeink kevés beteg adatait tükrözik, miután a kontroll biopsiát betegeink többsége nem vállalta – a 12 hónapig tartó IFN-alfa kezelés bizonyult hatásosabbnak krónikus C vírushepatitises betegeink kezelése során. Ezt igazolni látszik, hogy szignifikáns mértékű javulást a betegség aktivitására utaló grade pontértékekben csak a 12 hónapig kezelt betegcsoportban kaptunk *(5. ábra)*, a magas kiinduló pontértékek ellenére is, melyet egyes közlemények rossz prognosztikai jelnek tartanak (22, 40, 44, 49). A 6 hónapos kezelésben részesült betegcsoportban a szöveti aktivitás grade pontértéke szintén javulást mutatott ugyan, de ez nem érte el a szignifikáns mértéket, jóllehet a betegek kedvezőbb – azaz alacsonyabb – pontértékről indultak a kezelés kezdetekor.

A betegek állapotának követése szempontjából az IFN-alfa kezelés hatásosságának megítélése döntő fontosságú. A monitorozásra javasolt paraméterek terén sem tisztult le teljesen a klinikusok álláspontja. Általánosan elfogadott, hogy a transzaminázok közül önmagában az ALT érték nem elegendő biokémiai paraméter a folyamat aktivitásának megítélésére, hiszen tartósan normális tartományban lévő ALT érték ellenére is látható aktív gyulladás a biopsiás mintákban (24, 34, 37). A biokémiai



5. ábra: Krónikus C hepatitis közepes aktivitású formája (HAI: 12) H. E. ×40 (A). Krónikus C hepatitis enyhe aktivitású formája (HAI: 6) 12 hónapos IFN-alfa kezelést követően. H. E. ×40 (B)

válasz nem tükrözi megfelelően a virológiai állapotot sem (HCV-RNA). Jelenleg a kórkép aktivitása szempontjából kiemelt szerepet tulajdonítanak a szérum HCV-RNA szint meghatározásának, változása hetekkel megelőzi a szerum ALT szintjének mozgását (39). *Zeuzem és mtsai* adatai alapján (50) az antivirális kezelést követően néhány napon belül már értékelhető HCV-RNA szint változás mutatkozik a betegek szérumában.

Ellentétes vélemények alakultak ki a szérum ALT szint változás és a szöveti kép grade értéke közötti korreláció vonatkozásában is. B vírushepatitis esetén szorosabbnak tartják az összefüggést. C vírushepatitis esetén a szöveti aktivitást meghatározó paraméterek közül a periportalis gyulladás (4), mások szerint pedig az intralobularis kis- és nagycseppes zsíros degeneráció és a necrosisok száma (29) mutat összefüggést a szérum ALT értékének mozgásával.

Beteganyagunk biokémiai és szövettani eredményeit vizsgálva megállapíthatjuk, hogy jelentős mértékű javulás mutatkozott a lobulusokban a necroinflammatio (grade) vonatkozásában, mellyel párhuzamosan javult a biokémiai paraméter is (szignifikáns ALT szint csökkenés mindkét betegcsoportban). Szignifikáns korreláció a két paraméter között mindkét betegcsoportban kimutatható volt a kezelés után. A 6 hónapos kezelésben részesült betegeknél az ALT szint normalizációját csupán az esetek harmadában kísérte a szöveti aktivitás javulása, mely magyarázatot adhat a relapsusok magasabb számára ebben a betegcsoportban (3, 11, 13, 18, 20, 21, 48). A necroinflammatio egyes paramétereit egyenként összevetve az ALT értékkel nem lehetett korrelációt találni, az egyes irodalmi adatokkal ellentétben (4, 29) anyagunkban nem lehetett csupán egyetlen szöveti paramétert kiragadva vizsgálni az ALT szint változás követésére.

Anyagunkban az enyhe aktivitású krónikus hepatitis a leggyakoribb szövettani diagnózis, hasonlóan a közölt klinikopatológiai tanulmányokhoz (8, 36), azonban a kórkép stádiuma már előrehaladottabb állapotra utal. Krónikus C vírushepatitis kapcsán a kórkép stádiumának megállapítása döntő prognosztikai faktor az IFN-alfa kezelés szempontjából is, progressziója a kezelés hatásosságával negatív korrelációt mutat (17, 21, 22, 31, 37, 38, 47). Az IFN-alfa kezelés hatástalanságának okát előrehaladott stádiumban lévő esetekben a máj szerkezetének átépülésében látják, mely megváltozott intrahepaticus IFN farmakokinetikát eredményez (47). Mások az IFN-alfa kezelés ineffektivitását egyes esetekben a HCV fertőzés hatására kialakult fokozott TNF-alfa expresszióval magyarázzák (23). Irodalmi közlések tanulsága szerint azonban egyes munkacsoportok még a cirrhosis stádiumában lévő betegek IFN-alfa kezelését is indokoltnak tartják, eredményeik alapján a májfunkció javulását, illetve a hepatocellularis carcinoma incidenciájának csökkenését is kimutatták (28, 31). Ellentmondásosak a vélemények, amennyiben az IFN-alfa kezelés hatását a kórkép stádiumának vonatkozásában vizsgáljuk. Egyes irodalmi adatok alapján az IFN-alfa a fibroblastokra kifejtett gátló hatás révén csökkenti a fibrosis mértékét (18, 35), míg mások adatai szerint a fibrosis mértéke nem változik, sőt fokozódhat is (14, 21).

A *Chevallier és mtsai* (5) által javasolt pontrendszert alkalmazva a fibrosis helyének és mértékének alakulása részletesebben követhető, mint a Knodell score-rendszer egyetlen erre utaló (IV) paramétere alapján. Betegkövetésünk eredményei alapján – tudjuk, hogy a kis esetszám messzemenő következtetések levonására nem alkalmas – az SSS rendszert alkalmazva – mely a szöveti aktivitás (grade) értékének megállapításához hasonlóan több szöveti paramétert kísér figyelemmel a kórkép stádiumának korrekt megállapítása céljából – szignifikáns mértékű kötőszövet-felszaporodást találtunk mindkét betegcsoportban a kezelést követően.

Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy 1. eredményeink alapján a 12 hónapig tartó IFN-alfa kezelést tartjuk hatásosabbnak, miután szignifikáns ALT szint csökkenés mellett a krónikus gyulladás szöveti aktivitásának mértékét (grade) is csökkentette. Az ALT érték szignifikáns csökkenése nem járt szignifikáns szöveti aktivitás (grade) csökkenéssel 6 hónapos kezelés után, ami a javulás megítélése szempontjából félrevezető lehet a klinikus számára. 2. A krónikus C hepatitis szöveti stádiuma – a Chevallier-féle szemikvantitatív pontrendszert alkalmazva – progressziót mutatott mindkét csoportban a kezelést követően. Ez arra utal, hogy az IFN-alfa kezelés a kötőszövet-felhalmozódás mértékét nem befolyásolja, illetve nem akadályozza meg. 3. A kórkép aktivitására utaló biokémiai paraméter (ALT) és szöveti paraméter (grade) között szignifikáns korreláció mutatkozott,

azonban egyetlen aktivitási paramétert kiragadva hasonló szignifikáns korrelációt nem találtunk.

Mindezen adatok arra utalnak, hogy krónikus C hepatitisben szenvedő betegek klinikai javulását igen körültekintően kell értékelni, figyelembe kell venni ugyanis, hogy a klinikai kép és a biokémiai paraméterek javulása nem feltétlenül párhuzamos a szöveti kép változásával. A modern képalkotó eljárások, biokémiai és molekulárbiológiai módszerek alkalmazása a májbetegségek diagnosztikáját jelentősen pontosította. Úgy tűnik azonban, hogy a beteg állapotának megítélésében, illetve a betegség diagnózisában a májbiopsiának továbbra is fontos szerepe van.

IRODALOM: 1. *Alberti, A., Chemello, L., Bonetti, P. és mtsai:* Treatment with interferon(s) of community-aquired chronic hepatitis and cirrhosis type. C. J. Hepatol., 1993, *17,* 123–126. – 2. *Alberti, A., Chemello, L., Diodati, G. és mtsai:* Treatment of chronic hepatitis C with different regimens of interferon α-2a (IFN-alfa 2a). Hepatology, 1992, *16 (Suppl. 2),* 124. – 3. *Angelini, G., Sgarbi, D., Colombari, R. és mtsai:* Alpha-interferon treatment of chronic hepatitis C: a controlled, multicentre, prospective study. Digestion, 1995, *56,* 199–203. – 4. *Cahen, D. L., van Leeuwen, D. J., ten Kate, F. J. W. és mtsai:* Do serum ALAT values reflect the inflammatory activity in the liver of patients with chronic hepatitis? Liver, 1996, *16,* 105–109. – 5. *Chevallier, M., Guerret, S., Chossegros, P. és mtsai:* A histological semiquantitative scoring system for evaluation of hepatic fibrosis in needle liver biopsy specimens: comparison with morphometric studies. Hepatology, 1994, *20,* 349–355. – 6. *Choo, Q.-L., Kuo, G., Weiner, A. és mtsai:* Isolation of a cDNS fragment from a bloodborne non-A, non-B viral hepatitis agent. Science, 1989, *244,* 359–362. – 7. *Davis, G. L., Balart, L. A., Schiff, E. R. és mtsai:* Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa: a multicenter randomized, controlled trial. N. Engl. J. Med., 1989, *321,* 1501–1506. – 8. *Delladetsima, J. K., Rassidakis, G., Tassopoulos, N. C. és mtsai:* Histopatology of chronic hepatitis C in relation to epidemiological factors. J. Hepatol., 1996, *24,* 27–32. – 9. *Desmet, V. J., Gerber, M., Hoofnagle, J. H. és mtsai:* Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. Hepatology, 1994, *19,* 1513–1520. – 10. *Di Bisceglie, A. M., Martin, P., Kassianides, C. és mtsai:* Recombinant interferon alfa therapy for chronic hepatitis C: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. N. Engl. J. Med., 1989, *321,* 1506–1610. – 11. *Diodati, G., Bonetti, P., Noventa, F. és mtsai:* Treatment of chronic hepatitis C with recombinant human interferon α_{2b}: Results of a randomized controlled clinical trial. Hepatology, 1994, *19,* 1–5. – 12. *Gerber, M. A.:* Pathobiologic effects of hepatitis C. J. Hepatol., 1995, *22 (Suppl. 1),* 83. – 13. *Gomez-Rubio, M., Porres, J. C., Castillo, I. és mtsai:* Prolonged treatment (18 months) of chronic hepatitis C with recombinant alpha-interferon in comparison with a controll group. J. Hepatol., 1990, *11,* 63–67. – 14. *Goodman, Z. D., Ishak, K. G.:* Histopathology of hepatitis C virus infection. Semin. Liver. Dis., 1995, *15,* 70–80. – 15. *Héjjas M., Mihály I., Tücsök A. és mtsai:* Hepatitis C vírus ellenanyag hazai véradókban, veszélyeztetettekben és poszttranszfúziós hepatitisben megbetegedettekben. Orv. Hetil., 1991, *132,* 1235–1238. – 16. *Hoofnagle, J. H., Mullen, K. D., Jones, D. B. és mtsai:* Treatment of non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon: a preliminary report. N. Engl. J. Med., 1986, *315,* 1575–1578. – 17. *Jouet, P., Roudot-Thoraval, F., Dhumeaux, D. és mtsai:* Comparative efficacy of interferon alpha in cirrhotic and noncirrhotic patients with non-A, non-B, C hepatitis. Gastroenterology, 1994, *106,* 686–690. – 18. *Kasahara, A., Hayashi, N., Hiramatsu, N. és mtsai:* Ability is prolonged interferon treatment to suppress relapse after cessation of therapy in patients with chronic hepatitis C: A multicenter randomized controlled trial. Hepatology, 1995, *21,* 291–297. – 19. *Knodell, R. G., Ishak, K. G., Black, W. C. és mtsai:* Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. Hepatology, 1981, *1,* 431–435. – 20. *Kumada, T., Nakano, S., Takeda, S. és mtsai:* Long-term administration of natural interferon-α in patients with chronic hepatitis C: Relationship to serum RNA concentration, HCV-RNA genotypes, histological changes and hepatitis C virus. J. Gastroenterol. and Hepatol., 1996, *11,* 159–165. – 21. *Kumagai, N., Kuramochi, S., Toda, K. és mtsai:* Assessment of histological features and outcome of interferon therapy in chronic hepatitis C. J. Gastroenterol., 1996, *31,* 69–74. – 22. *Lam, N. P., DeGuzman, L. J., Pitrak, D. és mtsai:* Clinical and histologic predictors of response to interferon-α in patients with chronic hepatitis C viral infection. Dig. Dis. Sci., 1994, *39,* 2660–2664. – 23. *Larrea, E., Garcia, N., Qian, C. és mtsai:* Tumor necrosis factor α gene expression and the response to interferon in chronic hepatitis C. Hepatology, 1996, *23,* 210–217. – 24. *Lau, J., Mizokami, M., Ohno, T. és mtsai:* Discrepancy between biochemical and virological responses to interferon-a in chronic hepatitis C. Lancet, 1993, *342,* 1208–1209. – 25. *Lengyel G., Fehér J.:* Interferon kezelés vírus okozta krónikus aktív hepatitisben. Orv. Hetil., 1995, *136,* 1–6. – 26. *Manabe, N., Chevallier, M., Chossegros, P. és mtsai:* Interferon-α2b therapy reduces liver fibrosis in chronic non-A, non-B hepatitis: a quantitative histological evaluation. Hepatology, 1993, *18,* 1344–1349. – 27. *Marcellin, P., Pouteau, M., Martinot-Peignoux, M. és mtsai:* Lack of benefit of escalating dosage of interferon alfa in patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology, 1995, *109,* 156–165. – 28. *Mazzella, G., Accogli, E., Sottili, S. és mtsai:* Alpha interferon treatment may prevent hepatocelullar carcinoma in HCV-related liver cirrhosis. J. Hepatol., 1996, *24,* 141–147. – 29. *McCormick, S. E., Goodman, Z. D., Maydonovitch, C. L. és mtsai:* Evaluation of liver histology, ALT elevation, and HCV-RNA titer in patients with chronic hepatitis C. Am. J. Gastroenterol., 1996, *91,* 1616–1622. – 30. *Nemesánszky E., Darnót G.:* Krónikus virushepatitisek kezelése interferonnal. Gyógyszereink, 1995, *45,* 242–248. – 31. *Nishiguchi, S., Kuroki, T., Nakatani, S. és mtsai:* Randomised trial of effects of interferon-α on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. Lancet, 1995, *346,* 1051–1055. – 32. *Pagliaro, L., Craxi, A., Cammaá, C. és mtsai:* Interferon-α for chronic hepatitis C: An analysis of pretreatment clinical predictors of response. Hepatology, 1994, *19,* 820–828. – 33. *Pár A., Paál M., Gógl Á. és mtsai:* Klinikai immunológiai megfigyelések és interferon therapia krónikus C hepatitisben. Orv. Hetil., 1995, *136,* 9–18. – 34. *Persico, M., Romano, M.:* Alanine aminotransferase measurements and histological disease in hepatitis C. Lancet, 1993, *342,* 1369–1370. – 35. *Ryff, J.-C.:* Usefulness of interferon for treatment of hepatitis C. J. Hepatol., 1995, *22 (Suppl. 1),* 101–109. – 36. *Scheuer, P. J., Ashrafzadeh, P., Sherlock, S. és mtsai:* The pathology of hepatitis C. Hepatology, 1992, *15,* 567–571. – 37. *Sherlock, S.:* Antiviral therapy for chronic hepatitis C. J. Hepatol., 1995, *23 (Suppl. 2),* 3–7. – 38. *Sherlock, S.:* Management of acute chronic hepatitis due to hepatitis B virus or hepatitis C virus. Current Opinion in Gastroenterol, 1995, *11,* 188–194. – 39. *Sherlock, S.:* VI International Symposium on Viral Hepatitis: summary. J. Hepatol., 1995, *22 (Suppl. 1),* 160–164. – 40. *Sherlock, S.:* Introduction: combination antiviral therapy in chronic hepatitis C. J. Hepatol., 1995, *23 (Suppl. 2),* 1–2. – 41. *Shiffman, M. L., Hofmann, C. M., Luketic, V. A. C. és mtsai:* Improved sustained response following treatment of chronic hepatitis C by gradual reduction in the interferon dose. Hepatology, 1996, *24,* 21–26. – 42. *Shimotohno, K.:* Hepatitis C virus as a causativ agent of hepatocellular carcinoma. Intervirology, 1995, *38,* 162–169. – 43. *Takada, A., Tsutsumi, M., Zhang, S.-C. és mtsai:* Relationship between hepatocellular carcinoma and subtypes of hepatitis C virus: a nationwide analysis. Gastroenterol. Hepatol., 1996, *11,* 166–169. – 44. *Tassopoulos, N. C., Karvountzis, G., Touloumi, G. és mtsai:* Comparative efficacy of a high or low dose of interferon α 2b in chronic hepatitis C: a randomized controlled trial. Am. J. Gastroenterol., 1996, *91,* 1734–1738. – 45. *Telegdy L., Dávid K., Falus A. és mtsai:* Humán leukocyta interferon therapiás hatásának vizsgálata hepatitis C vírus okozta májbetegségekben. Infektológia és klinikai mikrobiológia, 1994, *1,* 46–51. – 46. *Tremolada, F., Casarin, C., Alberti, A. és mtsai:* Long-term follow-up of non-A, non-B (type C) post-transfusion hepatitis. J. Hepatol., 1992, *16,* 273–281. – 47. *Tsubota, A., Chayama, K., Ikeda, K. és mtsai:* Factors predictive of response to interferon-α therapy in hepatitis C virus infection. Hepatology, 1994, *19,* 1088–1094. – 48. *Vento, S., Concia, E., Ferraro, T.:* Lack of sustained efficacy of interferon in patients with chronic hepatitis C. N. Engl. J. Med., 1996, *334,* 1479–1480. – 49. *Yano, M., Kumada, H., Kage, M. és mtsai:* The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. Hepatology, 1996, *23,* 1334–1340. – 50. *Zeuzem, S., Schmidt, J. M., Lee, J. H. és mtsai:* Effect of interferon alfa on the dynamics of hepatitis C virus turnover in vivo. Hepatology, 1996, *23,* 366–371.

(Jármay Katalin dr., *Szeged,* Pf. 469. 6701)

Barátságos előnyök... gyermekek és felnőttek számára

- III. generációs, orális cefalosporin
- Kiváló hatékonyság
- Kényelmes, napi egyszeri adagolás
- Kedvező mellékhatásprofil
- Gazdaságos kiszerelési formák
  - ***CEDAX***® 400 mg kapszula
  - ***CEDAX***® 60 ml por orális szuszpenzióhoz
  - ***CEDAX***® ***BABY*** 30ml por orális szuszpenzióhoz
- Kellemes, cseresznye ízű szuszpenzió
- Nincs ismert interakció vagy kontraindikáció más gyógyszerek kombinációjával
- Világszerte nagy klinikai tapasztalat
- Könnyen alkalmazható sequentialis terápiában

Schering-Plough Central East AG
INFORMÁCIÓS IRODA
1027 Budapest, Kapás u. 11-15.
Telefon: 201-2850

Bővebb információkért, kérjük olvassa el az alkalmazási előírást, illetve forduljon irodánk munkatársaihoz.

Nephrogen diabetes insipidusos betegek molekuláris biológia vizsgálata

Szalai Csaba dr.[1], Molnár Erika dr.[1], Sallay Péter dr.[2] és Czinner Antal dr.[1]

Fővárosi Önkormányzat Heim Pál Gyermekkórház-Szakrendelő, Budapest (főigazgató: Smercz Ervin dr.)[1]
Semmelweis Orvostudományi Egyetem Budapest, I. Gyermekgyógyászati Klinika (igazgató: Tulassay Tivadar dr.)[2]

A szerzők elsőként számolnak be magyar nephrogen diabetes insipidusban szenvedő betegek molekuláris biológiai vizsgálatáról. Az X kromoszómához kapcsolt betegségért felelős gén az Xq28-as lokalizációjú vazopresszin V_2-receptorgén. A vizsgálatokban a klinikai tüneteik alapján négy nephrogen diabetes insipidusos beteg teljes vazopresszin V_2-receptorgénjét szekvenálták. A betegek közül háromban találtak a receptorfehérjében is változást okozó mutációt (C112R, W323S, N317K). A negyedik betegnek, mivel korábban histiocytosis X-et diagnosztizáltak nála, valószínűleg centrális diabetes insipidusa van. Bár a vezető tünetek a polyuria, a polydipsia és a vazopresszin rezisztencia minden betegben megtalálhatóak, mind a vezető tünetek súlyosságában, mind az egyéb tünetekben különbségek vannak. Ennek magyarázata egyrészt az, hogy a betegséget különböző V_2-receptor mutációk okozták, másrészt a különbségekben az egyéb genetikai adottságok és környezeti tényezők is szerepet játszhatnak. Az eredmények további bizonyítékot szolgálnak arra, hogy az X kromoszómához kapcsoltan öröklődő nephrogen diabetes insipidust a vazopresszin V_2-receptorgén mutációja okozza.

Kulcsszavak: nephrogen diabetes insipidus, vazopresszin V_2-receptorgén, mutációk

Molecular genetic investigation of patients with nephrogenic diabetes insipidus. Nephrogenic diabetes insipidus is a rare, mostly X-linked recessive disorder characterised by renal tubular resistance to the antidiuretic effect of arginine vasopressin. The gene responsible for the X-linked nephrogenic diabetes insipidus, the G-protein-coupled vasopressin V_2-receptor, has been localised on the Xq28 region. In this study four patients were investigated with molecular genetic methods. Diagnosis was based on clinical symptoms and lack of increase of urinary osmolality after administration of the arginine vasopressin, or the synthetic vasopressin analogue DDAVP. Three different mutations (C112R, N317K, W323S) were found in three patients, while no mutation was detected in the fourth patient. Since earlier histiocytosis X has been diagnosed in this patient, this patient has probably central diabetes insipidus. Although the main symptoms of the disease can be found in all patients, there are significant differences in the seriousness of the symptoms as well as in some other symptoms. The explanations might be the different mutations in the V_2-receptor gene and the various other genetic and environmental factors; these findings provide further evidence that X-linked nephrogen diabetes insipidus results from defects in the V_2-receptor gene.

Key words: nephrogenic diabetes insipidus, vasopressin V_2-receptor gene, mutations

Diabetes insipidusban a vese a megemelkedett szérum osmolalitas mellett sem képes a vizeletet koncentrálni. A betegség egyik formájában a hyposmoticus vizelet következtében bekövetkező folyadékveszteség a hypothalamus–hypophysis-rendszer sérülése miatt jön létre. A hypothalamus, a hypophysisnyél, a neurohypophysis károsodás az ADH secretio csökkenésére, ill. megszűnésére vezet. ADH hiányában a vesetubulusok felszálló vastag segmentumában képződő hyposmoticus folyadék hyposmoticus vizelet formájában kiürül. A betegség vezető tünete az extrém mennyiségű folyadékszükséglet és polyuria. Az esetek egy részében mindez már csecsemőkorban jelentkezik. Késői kezdet esetén a kórkép hátterében agyi folyamatok, meningitis, meningoencephalitis, még inkább agydaganat, trauma szerepelhet. Terápiásan alapkezelésként ADH, vagy egy specifikus V_2-receptor agonista, az 1-dezamino (8-D-arginin) vazopresszin (DDAVP) adható (1).

A betegség másik formája a nephrogen diabetes insipidus (NDI), amikor a vese normális, sőt emelkedett plazma ADH szint mellett sem képes koncentrálni a vizeletet, azaz nem reagál az ADH-ra, vagy annak analógjaira (2, 14). A betegség legtöbbször X kromoszómához kapcsoltan öröklődik. A beteg fiúgyermekeknél közvetlenül a születés után jelentkezik a hyposmoticus polyuria, mely gyakran súlyos kiszáradáshoz vezet. Jellemző tünetek még: ismeretlen eredetű makacs hőemelkedés, székrekedés, a szilárdabb ételek visszautasítása, a vérben kimutatható hypernatraemia. Ha a betegséget nem ismerik fel megfelelő időben, a dehydratio vezethet a növekedés leállásához, ismétlődő agyi oedemához, melynek eredményeképpen mentalis retardatio alakulhat ki. A vízveszteség felnőtt embernél elérheti a napi 10–12 litert is, s így hyperosmoticus hypovolaemia alakul ki. A szomjúságérzet a veszteségnek megfelelően fokozott folyadékfelvételt vált ki, a primer polyuriát szekunder polydipsia követi, s így szabad folyadékfelvétel mellett a normális állapot helyreáll. A folyadékfelvétel akadályozottsága esetén azonban rövid idő alatt kifejlődik a súlyos kiszáradás.

Rövidítés: NDI = nephrogen diabetes insipidus

A hordozó nők legtöbbször klinikailag tünetmentesek, de 60 százalékuknál kimutatható a vizelet koncentrálásának relatív hiánya (5, 22).

Genetikai kapcsoltsági analízisek segítségével kimutatták, hogy a nephrogen diabetes insipidusnak szoros kapcsoltsága van az Xq28 kromoszómarégióhoz (9, 10), amely jól illeszkedett a betegség X kromoszómához kapcsolt öröklődéséhez. A régió tanulmányozásából azt a következtetést lehetett levonni, hogy a NDI-t valószínűleg a vazopresszin V_2-receptorgén mutációja okozza (8).

Végleges bizonyítása ennek az állításnak akkor történt, amikor 1992-ben sikerült a V_2-receptor komplementer DNS szekvenciáját klónozni és szekvenálni (4, 11), majd tisztázták a gén teljes szerkezetét és pontos lokalizációját (23), és a vizsgált betegek nagy részében megtalálták a betegséget okozó mutációkat (7, 12, 16, 17).

Az X kromoszómához kapcsolt betegségért felelős Xq28 lokalizációjú tanszkripciós egység 2,2 kb nagyságú, 3 exont és 2 intront tartalmaz. Az intronok szokatlanul rövidek (360 és 104 bp), a második exon (840 bp) kódolja a receptor szekvenciának közel 80%-át. A cDNS alapján a fehérje 371 aminosavat tartalmaz, 7 transzmembrán régiója van, 4 extra-, illetve 4 intracelluláris része (4). A receptor a G-fehérjéhez kapcsoltan működik.

Újabb molekuláris biológiai vizsgálatok találtak a betegségnek egy autoszomális recesszív öröklődésű változatát is. Ebben az esetben a 12-es kromoszómán található aquaporin-2 gén sérült (6, 21).

Ebben a tanulmányban négy nephrogen diabetes insipidusos beteg vasopresszin V_2-receptorgénjének vizsgálatáról számolunk be, és vizsgáljuk, hogy a különböző mutációt hordozó betegekben milyen klinikai tünetek jelentkeznek.

Beteganyag és módszer

A genomiális DNS kinyerése NaCl-os kisózásos módszerrel történt teljes vérből (13). A teljes vazopresszin V_2-receptort PCR technika segítségével amplifikáltuk a következő oligonukleotidok segítségével: P1: 5'ATC ACC TCC AGC CCC TCA GA3'; P16: 5'AGT CCT GGGGCCTGAACTC 3'. Az 1835 bp nagyságú terméket T4 DNS polimerázzal kezeltük, pUC18 plazmidban ligáltuk és E. coli DH5α baktérium segítségével felszaporítottuk. A tisztított, a V_2-receptort tartalmazó plazmidokat denaturáltuk és a következő primerekkel szekvenáltuk: P2: 5'GTG GGT GTC CGG ATG GGG 3' (intron 1); P3: 5'TCG GGC CGT GAA GTA TCT G 3'; P4: 5'AAC GTG GAA GGT GGC AGC 3'; P5: 5'TCA GCA GCT GTG GCC AAG A 3'; P11: 5'CCC CAT CCG GAC ACC CAC 3' (intron 1); P12: 5'ATG GCC AGG ATC ATG TAG GAG G3'; P13: 5'TCT CTG ATG GCC CTG GCA CC 3'; P14: 5'AGC CCT AGC CAC GGC TAC A3'; P15: 5'GCG GTG GTG CAG GAC TCA TC 3', valamint a P1 és a P16-os primerek. A szekvenálás *Sanger* módszere alapján történt (20), Sequenase enzimmel (Amersham) S^{35}-ATP-vel (Izotópintézet). A szekvenálás eredményét restrikciós enzimes emésztéssel és az azt követő agaróz gélelektroforézissel ellenőriztük.

Esetismertetések

1. beteg: V. S. fiú betegnél 4 hónapos korban állapították meg a betegséget. Kezdeti gyógyszerelését (Vasopressin orrcsepp, Stazepin) hatástalanság miatt elhagytuk. 12 éves koráig normális testi fejlődést észleltünk, laboratóriumi értékei jó vesefunkciókat mutattak, kivéve alapbetegségével összefüggő folyadékforgalmát, amely fokozatosan emelkedve elérte a 12–14 litert, ami nappali tevékenységét és éjszakai nyugalmát is zavarta. A kórházi felvétel során a beállított kezelés (3×50 mg Hypothiazid, 2×1 tbl. Kalium-R, sószegény étrend) mellett folyadékforgalma felére csökkent, majd fokozatosan emelkedve egy év múlva ismét elérte a kiinduló értéket, ugyanakkor gyógyszermellékhatások jelentkeztek (húgysav, majd Ca-szint emelkedés), ezért a Hypothiazid adását 4×25 mg-ra csökkentettük és 2×1 tbl. Miluritot és 3×1 caps. Indomethacinumot állítottunk be. Jelenleg laboratóriumi eredményei nem kórosak, folyadékbevitele 10–12 l/nap, ürítése 9–11 l/nap között stabil.

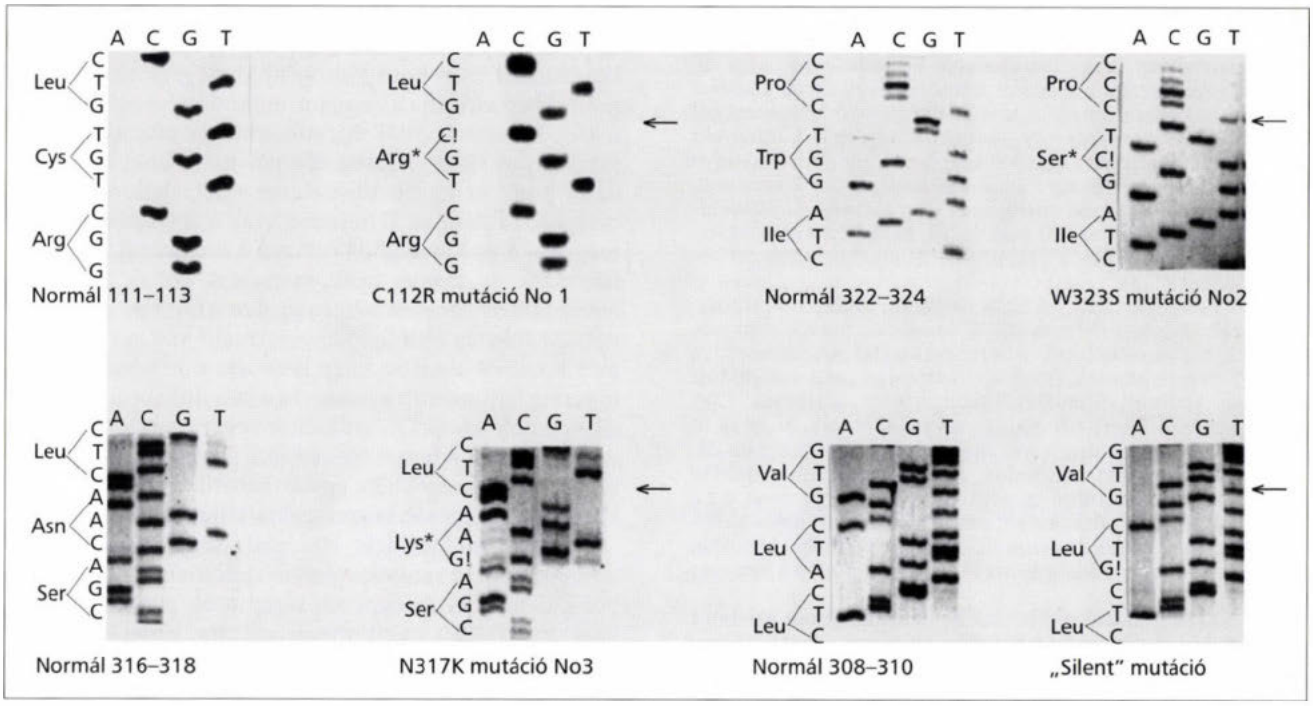
2. beteg: H. T. fiú betegen 5 hetes korától étkezések után hányások jelentkeztek. Ezek hátterében neurológiai eltérést nem találtak, pylorus stenosist kizárták. Hét hónapos korban történt kivizsgálás során gastrooesophagealis refluxot diagnosztizáltak, oesophagogastroduodenoscopia során kisfokú hiatus herniát találtak felhúzott fornix redőzettel. A beállított Cizaprid kezelés mellett a hányások száma és mértéke csökkent, de a tünetek nem múltak el. Hároméves korában észlelték időközben megemelkedett folyadékforgalmát (3–4 l/nap), anaemiáját, hypernatraemiáját, 97 percentil feletti testtömegét, cushingoid alkatát. Testhőmérséklete fertőződöttség nélkül 38–38,5 °C volt. IQ-ja a Popper–Szondy-teszt alapján 91. Későbbi vizsgálatok a Cushing-kórt kizárták, orális vaskezelés hatására anaemiája rendeződött. Mivel folyadékforgalma ADH adása után sem változott, NDI-t diagnosztizáltak. Jelenleg 4 éves, 2×75 mg Hypothiazid, 3×2,5 mg K-citrát kezelés mellett folyadékbevitele 3–3,5 l/nap, ürítése 2–2,5 l/nap.

3. beteg: T. A. fiú beteget 3 hetes korában ismételt hányások, lázas állapot miatt kezelték kórházban, ahol anginát diagnosztizáltak. Ápolása közen hányást nem észleltek. 4 hónapos korában a mesterséges táplálék (főzelék) bevezetése során a hányások újra elkezdődtek, fejlődése megállt. A gyomor hátsó falán kóros nyálkahártyaredőt találtak, melyet műtéttel eltávolítottak. A műtétet követő parenterális folyadékterápia során a szérum Na-szintje 170 mEq/l lett, ami Na-mentes infúzió és diuretikum adása mellett rendeződött. A napi 1–2 hányás 2,5 éves koráig megmaradt. Naponta jelentkező lázas állapota (38–39 °C) 4 hónapos korban kezdődött, és 2,5 éves koráig megmaradt. Darabos ételt 3 éves koráig nem fogadott el. 2,5 évesen tanult meg járni, 32 hónaposan beszélni. Folyadékfogyasztása 4,5 éves korában 4,5–6 l/nap. Vazopresszin adása hatástalannak bizonyult. 2×12,5 mg Hypothiazid adása mellett napi folyadékforgalma 3–3,5 l/nap. 8 éves korában a Hypothiazid kezelést abbahagyták. Testmagassága és testsúlya 13 éves koráig 10 percentil körüli. Testmagassága 17 éves korára 25–50 percentil, testsúlya 90 percentil feletti, folyadékforgalma 4 l/nap. Kezelésben nem részesül.

4. beteg: M. P. fiú beteg első kórházi kezelésére 1 éves korában került sor, amikor histiocytosis X-szel kezelték. Négyéves korában gyógyultnak nyilvánították. Kórházunkba 8 éves korában sántítás, bal csípőízületi fájdalom miatt került felvételre. Mindkét csípőízület M. Perthes-szerű, csigolyákon osteochondrosisra utaló elváltozások voltak láthatók. Feltűnő polyuriája és polydipsiája után kiderült, hogy folyadékforgalma csecsemőkora óta nagyobb volt, de pontos adatokkal az anya nem tudott szolgálni. Vizeletürítése 4–5 l/nap volt ekkor. Az értelmes fiúnál feltűnő a hossz- és súlynövekedés elmaradása: mindkét érték 3 percentil alatti. A vizelet osmolaritasa ADH orrcsepp hatására nem változott jelentősen, mely nem igazolta a centrális diabetes insipidust. A tartósabb ADH adagolást nem lehetett megkockáztatni a folyadékmegszorítás terén való teljes kooperáció hiánya miatt (vízmérgezés veszélye). A diagnosztikus protokollt megfordítva a NDI-t póbálták bizonyítani. Hypothiazid adására az anya elmondása alapján a folyadékbevitel és ürítés csökkent, de nem normalizálódott. Jelenleg 15 évesen 2×25 mg Hypothiazid és másnaponta 1 tbl. Kalium-R adása mellett folyadékbevitele 2,5–3,5 l/nap, ürítése 2–3,2 l/nap, testmagassága 142 cm, súlya 46,7 kg.

Eredmények

A vizsgált négy beteg közül háromban találtunk a vazopresszin V_2-receptorban mutációt. A DNS szekvenálások eredményei az *1. ábrán* láthatók. Az 1. betegben a cDNS 334. pozíciójában egy timin→citozin szubsztitúció talál-



1. ábra: A vizsgált betegekben talált DNS mutációk. A nyíllal jelölt részeken látszanak a mutációk.
Rövidítések: C112R: A 112. cisztein argininre változott; W323S: 323. triptofán→serin; N317K: 317. aszparagin→lizin.
A = adenin, C = citozin, G = guanin, T = timin

1. táblázat: A vizsgált betegek

Beteg	Életkor* (év)	Nem	V_2R** mutáció	Vizelet* (l/nap)	Növekedés és fejlődés zavarai	Egyéb	Kezelés
1. V. S.	17	fiú	C112R	9–11	nincs	nincs	Hypothiazid, Milurit, Indomethacinum
2. H. T.	4	fiú	W323S	2–2,5	obesitas	rendszeres hányás, láz	Hypothiazid, K-citrát
3. T. A.	17	fiú	N317K	4	13 éves koráig testmagassága 10 percentil	3 éves koráig naponta hányás, láz	8 éves koráig Hypothiazid, majd –
4. M. P.	15	fiú	nincs***	2–3,2	testsúly/testmagasság 3 percentil alatt	4 éves korig histiocytosis, osteochondriosis	Hypothiazid, Kalium-R

* A vizsgálatkor
** Vasopressin V_2-receptor
*** Valószínűleg centralis diabetes insipidus

ható, amely az aminosavszekvencia 112. pozíciójában egy cisztein→arginin cserét okozott (C112R mutáció). A mutáció a DNS-ben létrehozott egy Hgal restrikciós enzim hasítóhelyet.

A 2. betegben a cDNS 968. pozíciójában egy guanin→citozin csere található, amelynek következménye egy triptofán→szerin csere az aminosavszekvenciában (W323S). Ez a mutáció egy TaqI restrikciós enzim hasítóhelyet hozott léte.

A 3. betegben a detektált mutáció a cDNS szekvencia 951. pozíciójában található citozin→guanin csere, amely a 317. aszparagin kodonját változtatta a lizin kodonjává (N317K). E a mutáció megszüntette a PvuII restrikciós endonukleáz hasítóhelyét.

Érdekes módon a vizsgált 4 beteg közül háromnak is eltért egy helyen a cDNS szekvenciája a megadottól (17). A cDNS 998. pozíciójában adenin helyett guanin volt az 1, 2 és 4-es betegekben. Ez azonban csak egy úgynevezett néma (silent) mutáció, azaz mind az eredeti szekvenciában megadott CTA, mind a CTG a leucinnak a kodonja.

A 4. betegben nem találtunk a néma mutáción kívül változást a DNS szekvenciában.

Megbeszélés

Vizsgálatainkban négy, a klinikai tüneteik alapján nephrogen diabetes insipidusos betegnek szekvenáltuk a teljes vazopresszin V_2-receptorgénjét. A betegek adatai az *1. táblázatban* láthatóak. A betegek közül háromban találtunk a fehérjében is változást okozó mutációt. Felmerül az a kérdés, hogy valóban ezek a mutációk okozzák a betegséget?

Az 1. betegben talált C112R mutációt korábban már észlelték egy észak-amerikai kaukázusi családban (3). Valószínű (bár nem bizonyított), hogy az általunk vizsgált beteg nem áll rokonságban ezzel a családdal. A mutáció egy olyan ciszteint változtat argininre, amely az e családba tartozó receptoroknál egy másik ciszteinnel (cys-192) képez hidrogénhidat, amellyel a receptor 2 extracelluláris hurkát köti össze, így fontos szerepet játszik a fehérje struktúrájának kialakulásában. Bizonyított, hogy azok a receptorok, amelyeknél ez a hidrogénhíd valamilyen oknál fogva nem tud kialakulni, nem képesek a ligand molekulát (esetünkben a vazopresszint) megkötni, így működésképtelenek (18).

A 2. betegben talált W323S mutációt, amely a 7. transzmembrán régióban helyezkedik el, korábban mások nem észlelték. A rokon receptorok fehérjeszerkezetét összehasonlítva viszont megállapították, hogy a 323. tiptofán (ami esetünkben szerinné változott) rendkívül konzervatív aminosav (24). Sejtexpressziós kísérletek alapján megállapították, hogy az itt elhelyezkedő 5 aminosav a receptormediált endocitózisban játszik fontos szerepet. Valószínű, hogy a hidrofób triptofán poláros szerinnel történő cseréje elrontja a receptornak ezt a funkcióját. Tovább valószínűsíti ennek az aminosavnak a kulcsszerepét, hogy *Wildin és mtsai* (25) találtak olyan beteget, ahol ennek az aminosavnak argininre történő cseréje volt a betegség egyetlen oka.

Az N317K mutáció, melyet a 3. betegnél találtunk, szintén a 7. transzmembrán régióban helyezkedik el. Ezt a mutációt sem detektálták még eddig. A 315–319. között elhelyezkedő aminosavak konzerváltak a patkány V_1- és V_2-receptorokban, az emberi V_1-, V_2- és oxitocin receptorokban (24). Valószínű tehát, hogy a 317. semleges töltésű aszparagin pozitív töltésű lizinnel történő cseréje befolyásolja a receptorfunkciót. A 3. betegnél rendelkezésre álltak szüleinek és fiútestvérének DNS mintái is, így lehetőség nyílott az egész családot megvizsgálni a Pvull restrikciós enzimmel. A vizsgálat alapján kiderült, hogy a család többi tagja nem hordozza a mutációt. Mivel a fiú beteg X kromoszómáját az anyjától kapta, akinek viszont testi kromoszómájában nincs meg a mutáció, ebben az esetben egy de novo mutációról van szó, azaz a mutáció valószínűleg az oogenesis során keletkezett. Ez a jelenség a NDI esetében nem tekinthető ritkaságnak, a nemzetközi irodalomban többen is beszámoltak hasonló jelenségről (15, 25).

Nem találtunk kóros mutációt a 4. betegben. Mivel a teljes vazopresszin V_2-receptort kódoló szekvenciát megszekvenáltuk, valamint a receptorfehérje szintéziséhez szintén lényeges exron/intron határokat is (splice junction mutációk), a kérdés az, mi okozza ennél a betegnél a NDI-? Nem szekvenáltuk meg a promoter régiót. Ennek mutációja okozhatja azt, hogy a fehérje egyáltalán nem íródik át. Mivel azonban a beteg folyadékforgalma nem olyan extrém magas, mind például az 1. beteg esetében, sőt a 2–3,5 l/nap kifejezetten enyhének számít, a promoter régió mutációi viszont, mivel nincs működőképes fehérje, általában nagyon súlyos tüneteket okoznak, nem valószínű, hogy ezen a területen van kóros eltérés. Mint a betegismertetésben írtuk, a betegnél 1 éves korban histiocytosis X-et diagnosztizáltak. A histiocytosisos betegek mintegy 25%-ában alakul ki diabetes insipidus a hypothalamus és hypophysis histiocytás infiltrációja következtében. Histiocytosisban eleinte ritkán észlelhetők a diabetes insipidus tünetei, 4–5 éven belül azonban szinte mindig kialakul ez a szövődmény (1). Tehát itt valószínűleg nem renális diabetes insipidusról van szó, hanem a központi idegrendszer sérülése következtében kialakuló arginin vazopresszin hiányról. Ennek némileg ellentmond az, hogy a szülők elmondása alapján a gyermeknek csecsemőkora óta polyuriája van, és hogy a vizelet osmolaritasa nem változott ADH orrcseppre. Az első feltételezésre a szülők nem pontos megfigyelése lehet a magyarázat, a másodikra, hogy a kooperáció hiánya miatt a tartós ADH kezelést nem lehetett megkockáztatni (amire lehet, hogy pozitív lett volna a válasz), hanem a kevésbé veszélyes Hypothiazid adást választották.

Az esetismertetésekből látható, hogy bár a vezető tünetek a polyuria, a polydipsia és a vazopresszin rezisztencia minden betegben megtalálhatóak, mind a tünetek súlyosságában, mind az egyéb tünetekben különbségek vannak. A legsúlyoabb polyuriája az 1. betegnek van (9–12,5 l/nap). Valószínű, hogy a receptor két extracelluláris hurkát összekötő hidrogénhíd megszüntetése teljes mértékben elrontja a receptor működőképességét, míg a másik két mutációnál maradhatott egy alacsony receptoraktivitás. Ezen adatok alapján nem lehet megmondani, hogy az egyéb tünetekben miért különböznek a betegek. Például az 1. betegnél csak a folyadékforgalom magas, a 2. és 3. betegben egészen 3 éves korig ismétlődő hányások és magas testhőmérséklet voltak tapasztalhatók (amely tünetek szintén gyakoriak a NDI-s betegeknél). Az 1. beteg testi fejlődése normális volt, a 2. beteget 3 éves korában obesitas miatt kezelték, a 3. betegen serdülőkoráig feltűnő volt a hossz- és a súlynövekedés elmaradása, amely azután a serdülőkor végére rendeződött, sőt enyhe elhízást lehetett tapasztalni. Valószínű, hogy ezekben a különbségekben egyéb genetikai adottságok és környezeti tényezők is szerepet játszhatnak.

A NDI molekuláris biológiai diagnózisának több szempontból is van jelentősége. Tudományos szempontból a G-fehérjéhez kapcsolt receptorok pontos molekuláris működését segít megérteni, ha ismerünk olyan egyetlen aminosavat érintő mutációkat, amely tönkreteszi a receptorfunkciót. Ebből következtetéseket lehet levonni, hogy mely aminosavaknak van esszenciális jelentősége a fehérje funkcióját illetően. A betegség molekuláris okainak megismerése újabb, hatékonyabb terápiás lehetőséget nyújthat (később esetleg génterápia). A vizsgálat differenciáldiagnosztikai jelentőségét mutatja, hogy a 4. betegnél ezzel a vizsgálattal lehetett egyértelműen kizárni, a többi háromnál bizonyítani a NDI-t. A betegség korai felismerését is ez a vizsgálat teszi lehetővé, hiszen akár prenatalisan is elvégezhető. A hordozó anyák felismerése az érintett családoknál genetikai tanácsadást tesz lehetővé, és biztosítja a beteg utódok időben elkezdett kezelését. Sajnos a betegség diagnózisát nehezíti, hogy nagyon heterogén, azaz mindhárom betegben más mutáció okozta a betegséget. Ebben a három esetben az könnyíti meg a betegek rokonainak vizsgálatát, hogy a mutáció mindenhol megváltoztatott egy restrikciós enzim hasítóhelyet, ami azt jelenti, hogy a mintavételtől számítva optimális esetben egy napon belül lehet diagnózist mondani.

IRODALOM: 1. *Behrman, R. E. (szerk.):* A gyermekgyógyászat tankönyve. 1995, 1403. old. – 2. *Bichet, D. G.:* Hereditary nephrogenic diabetes insipidus. Adv. Nephrol. Necker. Hosp., 1991, *20*, 175–189. – 3. *Bichet, D. G., Birnbaumer, M., Lonergan, M. és mtsai:* Nature and recurrence of AVPR2 mutations in X-linked nephrogenic diabetes insipidus. Am. J. Hum. Genet., 1994, *55*, 278–286. – 4. *Birnbaumer, M., Seibold, A., Gilbert, S. és mtsai:* Molecular cloning of the receptor for human antidiuretic hormone. Nature, 1992, *357*, 333–335. – 6. *Carter, C.:* The carrier state in nephrogenic diabetes insipidus. Lancet, 1956, *II*, 1069–1073. – 6. *Deen, P. M. T., Verdijk, M. A. J., Knoers, N. V. A. M. és mtsai:* Requirement of human renal water channel aquaporin-2 for vasopressin-dependent concentration of urine. Science, 1994, *264*, 92–94. – 7. *Holtzman, E. J., Harris, H.W., Kolakowski, L. F.* (Brief report): A molecular defect in the vasopressin V_2-receptor gene causing nephrogenic diabetes insipidus. N. Engl. J. Med., 1993, *328*, 1534–1537. – 8. *Jans, D. A.:* Derivates of somatic cell hybrids which carry the human gene locus for nephrogenic diabetes insipidus express functional vasopressin renal V_2-type receptors. J. Biol. Chem., 1990, *265*, 15379–15382. – 9. *Kambouris, M.:* Localization of the gene for X-linked nephrogenic diabetes insipidus to Xq28. Am. J. Med. Genet., 1988, *29*, 239–246. – 10. *Knoers, N.:* Nephrogenic dia-

betes insipidus: close linkage with markers from the distal long arm of the human X chromosome. Hum. Genet, 1988, *80*, 31–38. – 11. *Lolait, S. J.:* Cloning and charecterization of vasopressin V_2-receptor and possible link to nephrogenic diabetes insipidus. Nature, 1992, *357*, 336–339. – 12. *Merendino, J. J.* (Brief report): A mutation in the vasopressin V_2-receptor gene in a kindred with X-linked nephrogenic diabetes insipidus. N. Eng. J. Med., 1993, *328*, 1538–1541. – 13. *Miller, S. A., Dykes, D. D., Poleski, H. F.:* A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. Nucleic Acids Res., 1988, *16*, 1215. – 14. *Niaudet, P.:* Nephrogenic diabetes insipidus: clinical and pathological aspects. Adv. Nephrol. Necker. Hosp., 1984, *13*, 247–260. – 15. *Oksche, A., Dickson, J., Schülein, R. és mtsai:* Two novel mutations in the vasopressin V_2-receptor gene in patients with congenital nephrogenic diabetes insipidus. Biochem. Biophys. Res. Com., 1994, *205*, 552–557. – 16. *Ouweland, A. M. W., Dreesen, C. F. M., Verdijk, M.:* Mutation in the vasopressin type 2 receptor gene (AVPR2) associated with nephrogenic diabetes insipidus. Nat. Gen., 1992, *2*, 99–102. – 17. *Pan, Y., Metzenberg, A., Das, S. és mtsai:* Mutations in the V_2 vasopressin receptor gene are associated with X-linked nephrogenic diabetes insipidus. Nat. Gen., 1992, *2*, 103–106. – 18. *Perlman, J. H., Wang, W., Nussenzweig, D. R. és mtsai:* A disulfide bond between conserved extracellular cysteines in the thyrotropin-releasing hormone is critical for binding. J. Biol. Chem., 1995, *270*, 24682–24685.– 19. *Rosenthal, W., Seibold, A., Antaramian, A. és mtsai:* Molecular identification of the gene responsible for congenital nephrogenic diabetes insipidus. Nature, 1992, *359*, 233–235. – 20. *Sanger, F., Nicklen, S., Coulson, A. R.:* DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1997, *74*, 5463–5467. – 21. *Sasaki, S., Fushimi, K., Saito, H. és mtsai:* Cloning, characterization and chromosomal mapping of human aquaporin of collecting duct. J. Clin. Invest., 1994, *93*, 1250–1256. – 22. *Schoen, E. J.:* Renal diabetes insipidus. Pediatrics, 1960, *26*, 808–816. – 23. *Seibold, A., Brabet, P., Rosenthal, W. és mtsai:* Structure and chromosomal localization of the human antidiuretic hormone receptor gene. Am. J. Hum. Genet., 1992, *51*, 1078–1083. – 24. *Thibonier, M., Auzan, C., Madhun, Z. és mtsai:* Molecular cloning, sequencing and functional expression of a cDNA encoding the human V1a vasopressin receptor. J. Biol. Chem., 1994, *269*, 3304–3310. – 25. *Wildin, R. S., Antush, M. J., Bennett, R. L. és mtsai:* Heterogeneous AVPR2 gene mutations in congenital nephrogenic diabetes insipidus. Am. J. Hum. Genet., 1994, *55*, 266–277.

(Szalai Csaba dr., *Budapest*, Pf. 66. 1958)

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

Kérjük megrendelőink szíves megértését.

Springer Hungarica Kiadó Kft.

Ha a krónikus, tumoros eredetű fájdalom erős opioid csillapítást igényel ...

FENTANYL TRANSDERMAL SYSTEM

Durogesic

TRADEMARK

A FÁJDALOMTAPASZ

72 órán át tartó folyamatos fájdalomcsillapítás egyetlen tapasszal

JANSSEN-CILAG
HUNGARY
division of Johnson & Johnson

METROPOL CENTER
1135 Budapest, Hun u. 2.
tel.: (1) 266-0966, fax: (1) 266-0964

*Bővebb tájékoztatásért kérjük, hívja a **06-80-620-300** ingyenesen hívható telefonszámot a hét bármely napján 9-17 óráig, vagy olvassa el a részletes alkalmazási előiratot!*

AJÁNLÁSOK

Az osteoporosis diagnosztikája, prevenciója és terápiája*

Poór Gyula dr.[1], Szathmári Miklós dr.[2] és Balogh Ádám dr.[3]

Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest (igazgató: Bálint Géza dr.)[1]
Semmelweis Orvostudományi Egyetem I. Belgyógyászati Klinika Budapest, (igazgató: de Châtel Rudolf dr.)[2]
Debreceni Orvostudományi Egyetem, Nőgyógyászati Klinika (igazgató: Borsos Antal dr.)[3]

1. Az osteoporosis népegészségügyi jelentőségének megnövekedése világszerte és hazánkban

A betegség az utóbbi évtizedben az afrikai kontinens kivételével minden földrészen kiemelkedő és egyre növekvő népegészségügyi problémává vált. Számottevően megnőtt az osteoporosisos betegek száma és ez a betegséghez társuló fracturák összmorbiditási, mortalitási, rokkantsági és anyagi kihatását is jelentősen megnövelte. Az osteoporoticus combnyaktáji töréseket követő halálozás súlya az onkológiai, a cardiovascularis, valamint a közúti baleseteket követő mortalitáshoz mérhető. Az osteoporosis gyakoribbá válásának egyik oka a születéskor várható élettartam megnövekedése. Ez a populáció viszonylagos elöregedéséhez vezet világszerte, és többek között azzal a következménnyel jár, hogy a nőknek a csontvédő ösztrogén hormon hiányával jellemezhető postmenopausalis időszaka az élettartamuk mintegy harmadára terjed ki. A betegszám növekedésében ugyanakkor fontos szerepet játszik a rizikótényezők hatásának felerősödése is, itt az életmódbeli civilizációs faktorok mellett egyes csontrendszerre károsan ható gyógyszerek (pl. glycocorticoidok, egyes alvadásgátlók) szedésének széles körű elterjedését is szükséges hangsúlyoznunk.

A betegszám növekedése mellett az elmúlt évtizedek másik jellemzője az volt, hogy a betegség diagnosztikájának és terápiájának lehetőségei alapvetően megváltoztak. Az osteodenzitometriás készülékek megjelenése a csont ásványianyag-tartalmának pontos és reprodukálható mérését jelentik, lehetővé téve a korai diagnózist és terápiát. A kémiai laboratóriumi eljárások a betegség hátterének tisztázásában és a differenciáldiagnosztikában, míg a speciális biokémiai markerek a csontlebontás és felépítés intenzitásának elemzésében vannak segítségünkre. A molekuláris biológiai kutatás fejlődése a genetikai faktorok szerepének tisztázása mellett az osteoporosis szűrésben nyújthat új lehetőségeket. Az ezirányú gyógyszerkutatás is eredménnyel járt, hiszen folyamatosan hozza létre azokat a vegyületeket, melyek az osteoclastok gátlása vagy az osteoblastok serkentése révén a csonttömeg megőrzésében és a következményes fracturák megelőzésében egyaránt hatékonynak bizonyulnak. A betegség kiemelkedő orvosi, szociális és társadalmi súlyát felismerve az osteoporosis elleni küzdelmet felvállaló nemzeti társaságok, alapítványok, betegklubok jöttek létre világszerte.

Hazánkban a osteoporosisos betegekkel foglalkozó szakemberek időben felismerték a népbetegség jelentőségét, ezért alakult meg 1990-ben különböző szakterületek képviselőiből a Magyar Osteoporosis és Osteoarthrologiai Társaság (MOOT). Az eredményes és összehangolt cselekvés érdekében a MOOT 1994-ben a Népjóléti Minisztériumtól kapott felkérést követően kidolgozta a Nemzeti Osteoporosis Programot (NOP), melynek szakmai és anyagi támogatása mellett a minisztérium elkötelezte magát. A NOP egyik legfontosabb feladata volt egy önálló ellátási struktúra létrehozása, vagyis az osteoporosis szakcentrumok országos hálózatának kialakítása, technikai felszerelésének és szakmai színvonalának javítása. A program a betegellátás, a prevenció és rehabilitáció alapvető feladatai mellett az oktatás, a betegfelvilágosítás és a kutatás legfontosabb teendőinek kijelölését is tételesen elvégezte.

A jelen protokoll mindenekelőtt a hazai osteoporosis centrumhálózatban részt vevő szakorvosok munkáját szeretné segíteni, ugyanakkor útmutatót óhajt adni az osteoporosis-betegellátásban igen fontos szerepet játszó háziorvosoknak és az osteoporoticus töréseket ellátó szakorvosoknak is. Munkánkban egyaránt támaszkodtunk az idevágó nemzetközi ajánlásokra (WHO, EFFO, Osteoporosis Consensus Development Conference) és a MOOT diagnosztikus és terápiás módszertani irányelveire.

1.1. Az osteoporosis és a társuló csonttörések gyakorisága

A betegség és a következményes fracturák valódi jelentőségének érzékeltetéséhez a prevalenciára és az incidenciára vonatkozó hiteles nemzetközi és hazai adatokra van szükség.

1.1.1. Nemzetközi adatok

Az 1996-os Osteoporosis Consensus Development Conference helyzetfelmérése alapján Európában, az Egyesült Államokban és Japánban az osteoporosisos betegek száma mintegy 75 millióra becsülhető. Minden harmadik postmenopausás nőnél, az idősek többségénél és a férfiak vártnál jelentősen nagyobb számánál alakul ki osteoporosis. Más számítások alapján világszerte összesen 200 millió embert érinthet a betegség, és 2,5 millió osteoporoticus törés jön létre évente. A populáció átlagéletko-

* A Népjóléti Minisztérium felkérésére az Országos Osteoporosis Központ által készített szakmai protokoll, mely a Népjóléti Közlöny 1997/19. számában hivatalosan közlésre került

rának növekedése alapján 2050-re már 6,3 millió csípőtáji törést prognosztizálnak a világon, ezért is állítják a szakemberek, hogy az osteoporosis a XXI. század egészségügyének egyik legnagyobb kihívása lesz.

Az Egyesült Államokban, ahonnan a legpontosabb ezirányú statisztikai adatok származnak, 25 millióra tehető a betegszám. Az osteoporosis következtében kialakult összes csonttörés gyakorisága 1,3 millió évente, a 45 év felett kialakult fracturák 70 százalékát tulajdonítva osteoporosisnak. Ezek között 500 ezer csigolyafractura, 250 ezer combnyaktáji törés és 240 ezer radius törés szerepel.

Az osteoporosis legsúlyosabb következményét jelentő proximalis femurtörések incidenciájában jelentős földrajzi eltérések mutatkoznak. A 35 év feletti standardizált női lakossági mintákban a legnagyobb értéket Észak-Amerikában és Észak-Európában találták, ezek 4,2 és 2,3 ezrelék között változnak, Közép-Európában a gyakoriság valamivel alacsonyabb (2,2–1,4 ezrelék). Férfiakban a proximalis femurfracturák földrajzi megoszlása nagyjából hasonló a nőkéhez, azonban az incidenciaértékek kevés kivételtől eltekintve egyértelműen kisebbek (2,3–0,1 ezrelék). A combnyaktáji törések kockázata a várható átlagos élettartamra (lifetime risk) vonatkoztatva nőkben 15 százalék, szemben a férfiak 5 százalékos kockázatával. Nők esetében a leggyakoribb osteoporoticus törések összkockázata 30–40 százalék között van, tehát a felnőtt nők egyharmad része életében egy vagy több ilyen fracturát szenved el. A korspecifikus incidenciaráta emelkedése mindkét nemben exponenciális, a nőknél 55 éves kor körül, a férfiaknál később indul a meredeken ívelő szakasz. Az osteoporosis senilis formájához asszociált combnyaktáji törésekkel szemben a vertebrális fracturák már a betegség postmenopausalis eseteiben is kialakulnak. Az 1994-ben befejeződött multicentrikus European Vertebral Osteoporosis Study (EVOS) eredményei kontinensünkön átlagosan mintegy 12 százalékos prevalenciát mutatnak, és meglepő módon a csigolyafracturák előfordulása férfiakban a nőkéhez hasonló. Az osteoporosishoz társuló törések közül a gyakoriság szempontjából szintén kiemelkedő distalis radiustörések gyakoribbá válása is már postmenopausalisan kezdődik. A nők életreszóló átlagos kockázata 12–15 százalék, a férfiaké 2–5 százalék.

1.1.2. Hazai adatok

Az osteoporosis és a fracturák epidemiológiai jellemzőiről alkotott korábban szegényes hazai ismeretanyagunk a közelmúltban számottevően bővült. Az osteoporosis által érintett betegek számát a felmérések hazánkban mintegy hétszázezer-egymillió főre teszik. A Nemzeti Osteoporosis Programhoz kapcsolódó erőfeszítéseink eredményeképpen már rendelkezünk a combnyaktáji törésekre vonatkozóan országos adatokkal. 1993-ban nem súlyos traumát követően 35 év felett az esetszám nőknél 10 599, férfiaknál 5354 volt, ami 3,53 ezrelékes női és 1,87 ezrelékes férfi incidenciának felel meg. A nők töréseinek száma a menopausa elejéig (50 év) kisebb a férfiakénál, de ezt követően a szám emelkedik és 70 éves kor után már kétszerese, 80 éves kor után pedig a négyszerese a férfiakénak. Átlagosan mintegy kétszer annyi csípőtáji törés fordul elő nőkben, mint férfiakban. Az EVOS hazai eredményei alapján a vertebralis fracturák prevalenciáját a vizsgált 50 év feletti reprezentatív mintában nők esetében 16,7 százaléknak, míg férfiak esetében 18,7 százaléknak találtuk. Ennek alapján Magyarországon ma mintegy ötszázezer csigolyatörést elszenvedett beteggel számolunk. A csigolyatörések gyakorisága az 50 és 59 év közötti korcsoportban a férfiaknál magasabb volt, a nők dominanciája csak 75 év felett volt megfigyelhető. A döntően ambuláns ellátás miatt a legnehezebben kiszámítható distalis radiustörések évi előfordulása hazánkban mintegy 20 ezerre becsülhető.

1.2. Az osteoporoticus fracturák következményei a beteg egyénre és a társadalomra

A betegség legsúlyosabb következményét az osteoporoticus csípőtáji femurtörések utáni egy éven belüli igen magas *extra (többlet) mortalitás* jelenti. Ez nemzetközi és hazai irodalmi adatok alapján átlagban 15 és 20 százalék közötti a kontrollhoz képest, vagyis a betegek ezen százaléka azért hal meg, mert fracturát szenvedett. Egyes szerzők, különösen idős populácó esetén 35 százalékos egy éven belüli mortalitásról is beszámolnak. A csökkent túlélés oka a fractura és az ezen betegeknél halmozottan kimutatható társbetegségek együttes következménye. Az Egyesült Államokban évi 30 ezer haláleset fordul elő a proximalis femurtöréseket követő szövődmények miatt. Csökkent ötéves túlélést írtak le nemcsak csípőtáji femurtörés után, hanem a csigolyatörött betegeknél is.

Az összes osteoporoticus eredetű, csigolya- és perifériás fracturán átesett beteg esetében egyértelműen kimutatható, hogy a törést szenvedettek *életminősége* romlik, tartós fájdalom és mozgáskorlátozottság alakul ki, ennek foka a fractura lokalizációjától, a beteg korától és általános egészségi állapotától függ, a betegek jelentős része testileg, lelkileg és anyagilag egyaránt elnyomorodik. A proximalis femurtörést túlélt betegek mintegy fele önmagát ellátni nem tudja, másoktól függővé válik, a betegek egyharmada pedig önellátásra képtelen lesz, ezért csak különböző otthonokban ápolható tovább. Proximalis femurtörések okozta *rokkantság* miatt az ilyen otthonok lakóinak 8–10 százaléka kerül az intézményekbe. Sajnos nem rendelkezünk pontos hazai adatokkal arról, hogy ezen fracturák miatt mekkora a táppénzes napok száma, hány beteg kerül valamilyen otthonba.

Az osteoporosis és következményei *súlyos anyagi terhet* rónak a társadalomra és az egészségügyi kormányzatokra. Az Egyesült Államokban 1990-ben az összes osteoporoticus törés költségét 10 milliárd dollárra becsülték, a csípőtáji combcsonttörések ebből 7,5 milliárd dollárnyi összeget tettek ki. Egy proximalis femurfractura teljes kórházi kezelése az azt követő otthoni ápolási, rehabilitációs és szociális költségekkel, valamint a munkából kiesett napokkal együtt mintegy 30 ezer dollárt jelent. Mivel az USA-ban a jelenleg évi 250 ezer helyett 2040-re 512 ezer proximalis femurtörést prognosztizálnak, az összköltséget akkorra már 16 milliárd dollárra teszik. Angliában és Walesben a proximalis femurtörések 1985. évi 46 ezres száma 2016-ra előreláthatólag 117 ezerre nő. Itt a betegek napi kórházi költsége mintegy 120 fontot, csak a hospitalizáció költsége 150 millió fontot tesz ki évente. A csípőtáji femurtörések utáni átlagos kórházi tartózkodás Nagy-Britanniában mintegy 30 nap, és naponta országosan 3500 ágyat foglalnak el ezen betegek.

Hazánkban az osteoporosis és a fracturák teljes költségét pontos és reális díjtételek híján csak hozzávetőlegesen tudjuk becsülni. Számításaink szerint 1996-ban a megközelítőleg 16 ezer csípőtáji femurtörés műtéti és összes kórházi ápolási költsége (minimálisan 250 ezer Ft/törés) az otthoni gondozás, a rehabilitáció és a gyógyszeres kezelés költségeivel együtt mintegy 6,2 milliárd forintba került. Ha ehhez hozzávesszük az alkartörések 1,5 milliárdos és a csigolyatörések 1,3 milliárd forintos legszerényebben becsült költségét, akkor az osteoporoticus törések 1996-ban minimálisan tízmilliárd forint körüli összeggel terhelték az egészségügyi költségvetést.

2. Az osteoporosis diagnosztikája

2.1. A betegség definíciója

Az osteoporosis a csontrendszer szisztémás, progresszív betegsége, melyet a csonttömeg fogyása, a csont mikroarchitektúrájának károsodása, mindezek következtében a csont törékenységének fokozódása, a törési kockázat növekedése jellemez.

Mint a betegség meghatározása is mutatja, a csonttörési kockázat megítélésének legfontosabb eleme a csonttömeg, de ebben egyéb, nem csontrendszerfüggő faktorok, így például az esés valószínűsége is jelentős szerepet játszik. Mivel azonban a csonttömeg mint ásványianyag-tartalom az egyetlen olyan komponens, melyet jelenleg pontosan tudunk mérni, ez képezi az osteoporosis diagnosztikájának alapját.

A csonttömeg (bone mineral content, BMC), illetve ennek a csontfelszínre számított mértéke a csontsűrűség (bone mineral density, BMD) normális eloszlású. Ez teszi lehetővé, hogy az egyénben mért csontsűrűséget az abszolút érték mellett a referencia populációtól szórásban kifejezett eltéréssel jellemezzük. Az így kifejezett érték csökkenti a különböző típusú csont ásványianyag-tartalom vizsgáló készülékek kalibrációs eltéréseit. Az egészséges fiatal populáció csontsűrűség vagy csonttömeg értékéhez (maximális csontsűrűség vagy csúcscsonttömeg) viszonyított, szórásegységben kifejezett eltérést T-score-nak nevezzük. Nők esetében, diagnosztikus célból két T-score értékre alapozott csontsűrűség határértéket használunk a WHO javaslata alapján. Az első azon egyéneket jelöli, akik a jövőben nagy eséllyel csonttörést szenvednek (osteoporosis), a második azokat a nőket jelöli, akiknek alacsonyabb csontsűrűségértékük miatt indokolt lehet a menopausa idején a prevenció elkezdése (osteopenia). Osteoporosist jelent a fiatalkori normál értéknél két és fél vagy több szórásegységgel (standard deviáció, SD) kisebb érték (T-score $\leq -2{,}5$). Osteopeniát jelent a $-1{,}0$ és $-2{,}5$ közötti T-score érték. A súlyos – angol nyelvű irodalomban established – osteoporosis fogalmával jelöljük azt az eltérést, ha az osteoporosis T-score kritériuma mellett egy vagy több osteoporoticus törés is igazolható.

A fiatal egészséges női populáció kb. 15%-ának T-score értéke $-1{,}0$ és $-2{,}5$ közötti, tehát osteopeniája van, kb. 0,5%-ának pedig már fiatal korában osteoporosisa van. Az ismertetett küszöbértékek elsősorban a nők esetében használhatók. A férfiaknál a diagnosztikus célú határértékek egyelőre nincsenek megállapítva, de többen a nőkkel egyező T-score értékek használatát javasolják. A csúcscsonttömeghez viszonyító T-score mellett a készülékek megadják a Z-score értéket is, mely a vizsgált személy csont ásványianyag-tartalmát a kornak és nemnek megfelelő populáció denzitásával veti össze.

2.2. A diagnosztika alapvető célkitűzése, differenciáldiagnosztika

Az osteoporosis diagnózisa nem azonos az alacsony csontsűrűségértékkel. A klinikai adatok, a fizikális vizsgálat, a laboratóriumi és radiológiai vizsgálatok együttes értékelése dönti el, hogy a denzitás csökkenése mögött valóban osteoporosisról van-e szó, illetve azt, hogy igazolható-e valamilyen primer betegség, ami a csontvesztést okozta, vagy elősegítette. Az osteoporosisos betegek kivizsgálásában alkalmazott módszerek függetlenek attól, hogy a betegnek van-e már törése vagy sem. A klinikai és kémiai-biokémiai vizsgálatok kiterjedése azonban a betegség súlyosságától, a csonttörés meglététől és a beteg életkorától függ.

Csökkent csontdenzitás esetén a kórelőzményi adatok, a fizikális vizsgálat, a kémiai-biokémiai és radiológiai vizsgálatok céljai a következők:

1. az osteoporosis megjelenését utánzó egyéb metabolikus csontbetegségek kizárása;
2. az osteoporosis okának és a járulékos kiváltó faktoroknak a megtalálása, a primer és szekunder osteoporosis elkülönítése;
3. a primer osteoporosis hormonhiányos (postmenopausalis) vagy korral összefüggő (senilis) formájának különválasztása;
4. az osteoporosis súlyosságának megállapítása prognosztikus céllal;
5. a legmegfelelőbb kezelés kiválasztása;
6. a kezelés hatékonyságának mérése.

Ebben a fejezetben az első két pontban említett kérdésekkel foglalkozunk.

ad1. Az osteomalacia, a hyperparathyreosis, a Paget-kór és a malignus betegségek gyakran okoznak csontvesztést és következményes csonttörést.

Az *osteomalacia* a csontmatrix mineralizációjának zavara, leggyakrabban a D-vitamin-bevitelnek, produkciójának vagy metabolizmusának sérülése következtében. Ritkábban a foszfát transzportjának zavara, vagy krónikus gyógyszeres kezelés – pl. alumíniumsók, vagy más foszfátkötő antacidok használata, krónikus fluorid, etidronát vagy antikonvulzív terápia – áll a háttérben. A legtöbb esetben az osteomalaciára gondolni lehet a klinikai kórelőzmény és az egyszerű laboratóriumi vizsgálatok adataiból. Elsősorban idős, otthonülő, vagy szociális otthonban élő egyének érintettek. Jellemző az alacsony szérum foszfát- és kalciumszint, a csökkent kalciumürítés és az emelkedett szérum alkalikus foszfatáz aktivitás *(1. táblázat)*. Magyarországi körülmények között a laboratóriumi eltéréseket sokszor inkább tendenciaként, semmint kifejezetten kóros értékként találjuk meg. A D-vitamin-raktárakat jól jellemző alacsony szérum 25OH-D-vitamin-szint megerősíti a diagnózist. A transiliacalis csontbiopszia végzése ritkán szükséges a diagnózis felállításához. Az osteomalaciához és más betegségekhez társuló *szekunder hyperparathyreosis* laboratóriumi jellemzői az alapfolyamat és a parathormonhatás eredőjeként alakulnak ki *(1. táblázat)*.

1. táblázat: A metabolikus csontbetegségek legfontosabb laboratóriumi jellemzői

Generalizált csontbetegségek	Szérum-kalcium-szint	Szérum-foszfát-szint	Vizelet-kalcium-szint	Vizelet-foszfát-szint	Alkalikus-foszfatáz-szint	TRP (%)
Osteoporosis	N	N	N vagy ↑	N	N	N
Osteomalacia	N vagy ↓	↓	↓	N vagy ↑	↑	N
Primer hyperparathyreosis	↑	↓	↑	↑	↑	↓
Secunder hyperparathyreosis	N vagy ↓	N vagy ↑	↓	N vagy ↓	↑	↓
Paget-kór	N	N	N	N	↑	N

TRP (%) = foszfát tubuláris reabsorptio
N = normális
↑ = emelkedett
↓ = csökkent

A *primer hyperparathyreosis* diffúz csont ásványianyag-tartalom csökkenést okoz, osteoporosis megjelenését utánozva. A betegségre jellemző cystás csontelváltozások sokszor nem észlelhetők. A betegség nem ritka, különösen annak kémiai formája, utóbbinak azonban kritériuma, hogy ne legyen csontérintettség. A diagnosztikában alapvető a szérum kalcium- és foszfátszintjének mérése *(1. táblázat)*. A nagy szérum kalciumszint, csökkent szérum foszfátértékkel és emelkedett szérum parathormonszinttel a primer hyperparathyreosis diagnózisát jelenti. A hypercalciuria és a csökkent tubularis foszfátreabsorptio ugyancsak jellegzetes laboratóriumi tünet. A csontbetegség mellett az ismétlődő kétoldali vesekövesség a betegség leggyakoribb klinikai megjelenési formája. Ritkábban gastrointestinalis eltérések – szokatlan formában és életkorban jelentkező ulcus, pancreatitis – hívják fel a figyelmet a betegség fennállásának lehetőségére.

A csontok deformitását okozó *Paget-kór* osteoporoticus-polycystás formáját az erősen felgyorsult, de kóros csontátépülés jellemzi. A laborvizsgálatok közül az össz- és csontspecifikus alkalikus foszfatáz aktivitás igen magas lehet *(1. táblázat)*, egyes esetekben a biztos diagnózist csak a szövettani lelet biztosítja.

Myeloma multiplexben a jellegzetes kerek felritkulások mellett gyakori a diffúz osteoporosis patológiás csonttöréssel vagy anélkül. A súlyos csontfájdalom, a gyorsult vvt-süllyedés, esetenként a Bence–Jones-proteinürítés keltheti fel a betegség gyanúját, melyet a csontvelővizsgálat, valamint a vér- és vizelet elektroforézis vizsgálata erősíthet meg. Metastaticus rosszindulatú daganatok patológiás csigolya- és perifériás fracturákat, valamint ugyancsak osteoporosisszerű képet mutathatnak. A klinikai és radiológiai vizsgálatok, a csontszcintigráfiás lelet, illetve más képalkotó eljárások, valamint biokémiai tesztek tisztázhatják a csont ásványianyag-tartalom csökkenésének valódi okát.

Itt jegyezzük meg, hogy az osteoporosis szövődményeként megjelenő csigolyatörést el kell különíteni a csontvázrendszer egyéb betegségei – súlyos spondylosis, scoliosis, Scheuermann-betegség – által okozott deformitásoktól. Ebben elsősorban a tapasztalt szakember által értékelt hagyományos radiológiai módszerek segíthetnek.

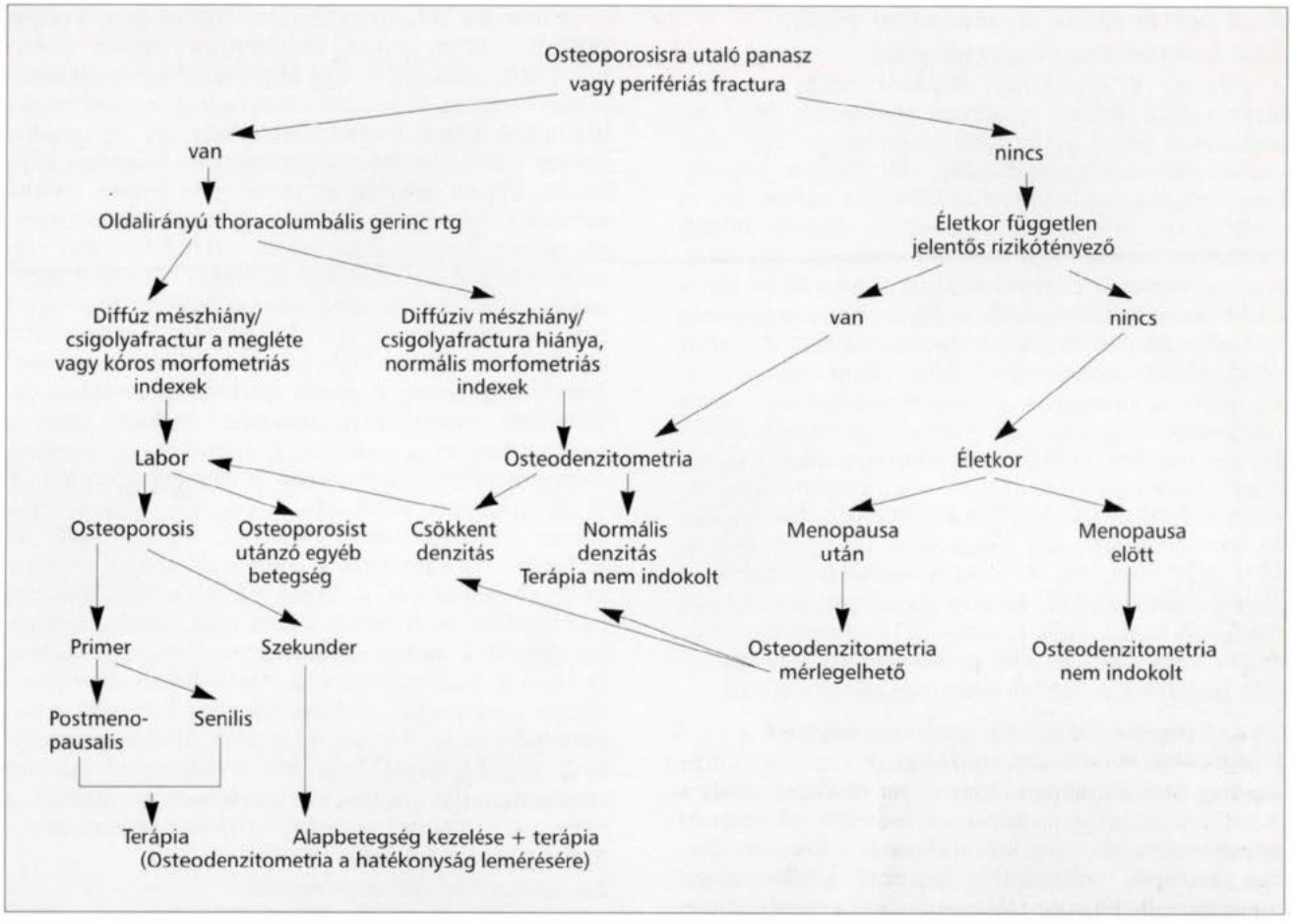
ad 2. Számos betegség vezet az osteoporosis fokozott kockázatához *(2. táblázat)*. Az ezekhez a betegségekhez társuló osteoporosist szekundernek nevezzük, szemben az ismert kiváltó ok nélkül diagnosztizált primer osteoporosisokkal. A diagnózis az anamnézis és a fizikális vizsgálat alapján sokszor egyszerű, máskor azonban még az olyan viszonylag gyakori okok is, mint pl. a hyperthyreosis szindróma atípusos formában jelentkeznek. Ilyenkor a kiegészítő vizsgálatok és a gyakorlott szakember diagnosztikus segítsége vezet a helyes diagnózishoz. Elsősorban az 50 éves kor alatti betegekben, illetve férfiakban fellépő osteoporosis esetén kell gondolnunk a háttérben álló betegségre. Meg kell jegyezni azonban, hogy a menopausa korában jelentkező csontfogyás önmagában nem azonos a postmenopausás osteoporosis diagnózisával, mert számos másodlagos osteoporosisra vezető betegség gyakran éppen a menopausa körüli életkorban manifesztálódik.

2. táblázat: A szekunder osteoporosis leggyakoribb okai

Életstílus és táplálkozás
- Korai menopausa (≤45 év)
- Hosszan tartó secunder amenorrhoea
- Dohányzás
- Alkoholizmus
- Hosszan tartó immobilizáció
- Hosszan tartó parenteralis táplálás

Betegségek
- Hyperthyreosis szindróma
- Rheumatoid arthritis
- Malabsorptio szindróma gastrointestinalis és májbetegségekben
- Krónikus vesebetegség
- Hypercortisolismus
- Anorexia nervosa
- Hypercalciuria
- Hyperprolactinaemia
- Inzulindependens diabetes mellitus
- Krónikus neurológiai betegségek
- Krónikus obstructiv tüdőbetegség
- Mastocytosis
- Osteogenesis imperfecta
- Primer hypogonadismus
- Szervtranszplantáció utáni állapot

Gyógyszerek
- Tartós glycocorticoid terápia
- Pajzsmirigyhormon-kezelés
- Krónikus antikoaguláns kezelés
- Kemoterápia
- Gonadotropin-releasing hormon agonista vagy antagonista kezelés



1. ábra: Az osteoporosis kivizsgálásának javasolt algoritmusa

Az osteoporosis diagnosztikájának és differenciáldiagnosztikájának tapasztalatunk szerint általában célravezető algoritmusát az *1. ábrán* foglaltuk össze.

2.3. Klinikai tünetek és fizikális diagnosztika

Maga az osteoporosis, mint biológiai folyamat önmagában panaszt nem okoz. A betegség sokáig tünetmentes volta miatt nevezik gyakran az osteoporosist néma járványt okozó kórképnek. A klinikai tüneteket okozó osteoporosis esetén a csontszövet fogyása már mikroszkópos vagy makroszkópos törésre vezetett. Az ennek következtében kialakuló alaki deformitások vezetnek az össze nem illő csontterületek dörzsölődése következtében fellépő steril gyulladásokhoz, izomspasmusokhoz vagy radicularis izgalmi tünetekhez és így *fájdalomhoz*. Ha nem makrotörésről van szó, akkor a fájdalom elsősorban a gerinc és a medence táján jelentkezik. A fájdalom, elsősorban idős betegekben sokszor bizonytalan, elmosódó, fokozatosan kialakuló, de friss kompresszió esetén éles, tűrhetetlen is lehet. A panaszok pihenés után a legjelentősebbek, bemozgatásra enyhülnek. Gyakran előfordul, hogy a fájdalom a mellkas vagy a has területén jelentkezik, ami diagnosztikus nehézséget okozhat. A bordák területén jelentkező fájdalom angina pectorist utánozhat, a hasi fájdalom cholecystopathia, pancreatitis, krónikus májbetegség látszatát keltheti. Ez utóbbi téves diagnózist a hasi nyomásviszonyok megváltozása miatt az osteoporoticus betegben gyakran tapintható máj is támogatja. Meg kell azonban jegyezni, hogy a csontritkulásos betegben tapintható hepatomegalia valódi májbetegség következménye is lehet, ami ilyen esetben szekunder osteoporosis kialakulásához vezetett.

A *fizikális eltérések*, csakúgy mint a klinikai tünetek csupán a már előrehaladott osteoporosisos esetekben tapasztalhatók, leginkább a kompressziós csigolyatörések következményei. Ilyenek a testmagasság progresszív csökkenése, a gerinc alaki deformitásai, kyphoscoliosis, a csigolyák lelapulása miatt az alsó bordaív és a csípőtányér közötti távolság beszűkülése, a lumbalis V. csigolya kompressziója miatt a Michaelis-rombusz felső részének lelapulása, a bőr tággá válása következtében fenyőágszerű bőrredők kialakulása a háton, a hasfal bővé válása és a súlypont kóros előrehelyeződése következtében a has előmborodása.

Egyes genetikusan meghatározott alkati sajátságok endogén rizikótényezőként értékelhetők a postmenopausás, illetve senilis osteoporosis szempontjából. Ezek a már említett vékony testalkat mellett a feltűnően kékes sclera és vékony, átlátszó bőr.

Ismételten hangsúlyozni kell azonban, hogy a felsorolt fizikális eltérések részben nem specifikusak az osteoporosisra, részben pedig csak nagyon előrehaladott esetekben jelentkeznek, ezért nem eszközei a korai diagnosztikának.

2.4. A csont ásványianyag-tartalmának mérése

2.4.1. A csontsűrűség élettani változása

A gyermek- és serdülőkori növekedés során a csontok ásványianyag-tartalma jelentősen gyarapodik, fiatal felnőttkorban elérve az ún. csúcscsonttömeget. Egy adott egyén csúcscsonttömege döntően – kb. 70%-ban – genetikusan meghatározott, melyet kb. 30%-ban a környezeti és táplálkozási tényezők befolyásolnak. A csúcscsonttömeg elérésének életkora nem tisztázott pontosan, úgy tűnik, hogy lányokban a 20. életév, fiúkban pedig a 25–30. életév körül van. Felnőttkorban, kb. az 50. életévig a csonttömeg többnyire állandó. Nőkben a menopausa előtt 2–3 évvel megkezdődik a csontvesztés, melynek üteme a menopausával, tehát az ovariumok ösztrogéntermelésének jelentős csökkenésével egybeesően felgyorsul. E gyors csontvesztés kb. 6–8 évig tart, mértéke keresztmetszeti adatok szerint évente 3–4% vagy efeletti. Ezt követően a csontvesztés üteme lassul, élettani körülmények között évi 0,5–1%, ami kb. a 65–70. életévig tart. A senilis életkorban ismét gyorsabbá válik a csontvesztés, kb. évi 1–2%-os mértékű. Férfiakban a menopausához hasonló hirtelen gonadfunkció-csökkenés fiziológiás körülmények között nem következik be, ezért a csontvesztés üteme lassúbb és osteoporosis általában kisebb mértékben és későbbi életkorban manifesztálódik.

2.4.2. A mérések indikációja, anatómiai helyének kiválasztása, az eredmény értékelése

Jelenleg nem áll rendelkezésre olyan módszer, amely a csont ásványianyag-tartalom mérése előtt alkalmas az osteoporoticus betegek azonosítására. A kórelőzményben szereplő, valószínűleg fokozott törékenységgel összefüggésbe hozható fractura mellett a csontsűrűségtől független rizikófaktorok jelenléte segít a betegek kiválogatásában. Viszonylag kevés olyan rizikófaktort ismerünk, amelyek sikeresen alkalmazhatók az érintett egyének megtalálásában. Ilyen „erős" rizikófaktor a korai menopausa, a hosszan tartó szekunder amenorrhoea, a krónikus kortikoszteroid kezelés, valamint számos betegség, amelyek kedvezőtlenül érintik a csontanyagcserét. A nagyon kis testtömegindex (<19 kg/m^2) és a nők esetében az anya kórtörténetében szereplő combnyaktörés a csontsűrűségtől független tényező. Mint már említettük, az egyén kórelőzményében szereplő, valószínűen osteoporoticus törés jelentős kockázatnövekedést jelent újabb törés bekövetkezésére. A viszonylag gyengébb rizikófaktorok együttes fennállása adott esetben ugyancsak használható lehet az egyének csont ásványianyag-méréshez történő kiválogatására. Így a dohányzás az anyai ágon szereplő sovány ság, a rendszeres alkoholfogyasztás stb. faktorok közül kettő vagy több együttes jelenléte kb. 30% törési kockázat növekedést jelez bármilyen életkorban. Függetlenül a rizikófaktorok jelenlététől, végül is az esetek többségében a csontsűrűség mérése dönti el a kezelés szükségességét. Bizonyos betegekben azonban a csontsűrűség mérése nélkül is jogos a kezelés elkezdése. Így azoknál a betegeknél, akiknek kórelőzményében a csontok törékenységének fokozódásával összefüggésbe hozható törése van (osteogenesis imperfecta kizárandó!) vagy más erős rizikófaktoruk ismert, a kezelés a csontsűrűség mérése nélkül szükséges és elkezdhető. Másik példa lehet a megelőző csontsűrűségmérés nélkül elkezdhető kezelésre az idős populáció kis költségű és kockázatú D-vitamin-pótló terápiája.

A mérések helyének megválasztása részben a mérés céljától – szűrés, követés, tudományos vizsgálat –, részben a beteg életkorától függ. Mivel az osteoporosis szisztémás betegség, a betegek többségében a csontvesztés bármelyik mérési helyen kimutatható, így egy ponton történt mérés alapján a denzitometriás diagnózis felállítható. Éppen ezért az egyszerre több helyen történő mérésnek elsősorban a fiatalabb egyénekben nincs jelentős előnye az egy mérési helyen történő vizsgálat végzéséhez képest. Ez a szoros összefüggés sok beteg adatának együttes értékelésekor biztosan fennáll, de az egyes betegnél nem mindig igaz. Így például a menopausát követő első években a trabecularis csontrendszert reprezentáló csigolyákon nagyobb mértékű és korábban detektálható csontsűrűség-csökkenés várható, mint a combnyakon és a radiuson. A csigolyák sűrűségének mérése korai postmenopausában kiemelkedően fontos, de az arthrosisos elváltozások főleg idős egyénekben e mérés értékelhetőségét jelentősen befolyásolják. Az arthrosisos elváltozások a combnyak mérési eredményeit is befolyásolják, de ilyenkor kisebb régió kijelölése csökkentheti az arthrosis okozta nem valódi denzitásnövekedést a mérési eredményben. Idős egyénekben, akikben a combnyaktörésnek van a legnagyobb jelentősége, a combnyak sűrűségének vizsgálata adja a legpontosabb adatot a törési kockázatra. Általános szabályként megállapítható, hogy bár a különböző mérések eredményei elég jól, de nem tökéletesen korrelálnak, a mérést azon a helyen érdemes leginkább végezni, ahol a törési kockázatot becsülni akarjuk.

2.4.3. Absorptiometriás módszerek

A csontok ásványianyag-tartalmának mérésére széles körben két módszer terjedt el. Ezek a módszerek a csontrendszer különböző helyein – elsősorban az osteoporosisos eredetű csonttörések leggyakoribb helyein, így a csuklótájon, a combcsont proximalis végén és a csigolyákon – eltérő technikával mérik a csont ásványianyag-tartalmát. Az alábbiakban ismertetendő módszerek a csontrendszer adott részének BMC értékét mérik, és grammban fejezik ki. A BMC érték és a kijelölt regio felületének hányadosa g/cm^2-ben adja a csont ásványianyag-sűrűséget (BMD), mely az osteodenzitometria (ODM) alapparamétere.

2.4.3.1. Egyes energiájú absorptiometria

A módszer a perifériás csontrendszer ásványianyag-tartalmának és -sűrűségének mérésére alkalmas. Leggyakrabban a radius alsó harmadoló pontjában – döntően corticalis szerkezetű csont – és a radius distalis végén – nagyobb hányadban trabecularis szerkezetű csont – történik a mérés. A régebbi készülékek izotóp sugárforrást alkalmaztak (^{125}I izotóp sugárforrással működő készülékek, SPA), újabban a röntgencső sugárforrással működő (single energy X-ray absorptiometry, SXA) készülékek terjedtek el, ami javított a mérés pontosságán. A módszer pontossága és reprodukálhatósága a kórosan alacsony mérési tartományban sem rosszabb 2%-nál.

2.4.3.2. Kettős energiájú absorptiometria

Az egyes energiájú sugárzással működő módszerek nem képesek a test mélyén lévő és kiemelten veszélyeztetett csontok ásványianyag-tartalmát mérni. Ezért a gerinc, a proximalis femur, vagy a teljes test BMD mérésére kettős energiájú sugárzás elnyelődési adatainak számítógépes

értékelésével nyílik lehetőség. A felsorolt mérési helyek közül a lumbalis gerinc a korai postmenopausalis csontvesztés elsődleges helye, ezért az itt végzett mérés eredménye fontos lehet a korai terápiás beavatkozás javallatának felállítására. Hasonlóan idősek esetében a proximalis femur BMD értéke kiemelkedő fontosságú.

A kettős energiájú fotonsugárzás elnyelődésén alapuló első módszer is izotóppal működött (dual photon absorptiometry, DPA). Ma már nemigen alkalmazzuk, helyette a kettős energiájú röntgensugár elnyelődése (dual energy X-ray absorptiometry, DXA, korábbi nevén DEXA) a mérések fizikai alapja. Ezen készülékekkel kétdimenziós pásztázás után kapjuk meg az ásványianyagsűrűséget, ezért itt nem valódi volumetriás, hanem 1 cm^2-re vonatkoztatott ún. felszíni denzitásról van szó (BMD, dimenziója g/cm^2).

Ma a DXA technikával végzett vizsgálatok – a klinikai megítéléssel és a laboratóriumi vizsgálatok adataival kiegészítve – az osteoporosis klinikai kutatás és korszerű diagnosztika alapját képezik. A csont denzitometria – egyértelműnek látszó kiemelkedő jelentősége ellenére – tehát egyedül nem alkalmas az osteoporosis diagnosztizálására, de alkalmas lehet nagy valószínűséggel annak kizárására. A kis sugárterhelés, a 3–4% körüli pontosság és reprodukálhatóság a DXA módszert alkalmassá teszi követéses vizsgálatok végzésére, így a terápia hatékonyságának ellenőrzésére. A DXA csúcstechnika már ma is képes közel radiográfiai minőségű képet készíteni a háti és ágyéki gerinc csaknem teljes hosszáról, a röntgenfelvételnél jóval kisebb sugárterheléssel. A végtagcsontok mérésére egyre kiterjedtebben használják a hordozható perifériás DXA (pDXA) készülékeket. A csont ásványianyag-sűrűségének meghatározását különböző tényezők befolyásolhatják, zavarhatják. Ezek a következők: spondylosis, arthrosis (pl. csípőízületben), aorta vagy más meszes ér árnyéka, fém, vagy műanyag, illetve röntgen kontrasztanyag a felvételi mezőben, korábbi törések, csigolyakompresszió, spondylitis utáni állapot, Scheuermann-betegség, súlyos scoliosis, nagyon kicsi vagy nagy testméret, osteomalacia, hibás referenciaértékek. A denzitometria értékelésekor a zavaró tényezők figyelembe veendők.

2.4.4. Radiológiai módszerek

A *hagyományos röntgen*vizsgálat csak nagyon pontatlan becslést tesz lehetővé a vizsgált csontok ásványianyagtartalmát illetően. Mégis nagy jelentősége van a tradicionális röntgenvizsgálatnak részben a törések diagnosztikájában, részben az osteoporosist utánzó betegségek specifikus radiológiai jeleinek felismerésében, így az osteomalaciás Looser-zónák, myelomás felritkulások, a Paget-kórra jellemző elváltozások, vagy a hyperparathyreosisos csontcysták kórismézésében. Az azonos felvételtechnikai paraméterekkel készült röntgenképek objektív elemzési módszerekkel (pl. digitalizálás) már használhatók az osteoporosis diagnosztikájában, de sajnos csak az előrehaladott állapot felismerésére. Ilyen módszer a *röntgen morfometria.* Az oldalirányú háti és ágyéki gerincfelvételen, a különböző típusú csigolyadeformitásokat (bikonkáv, ék vagy kompressziós) tudjuk kimutatni. A csigolya morfometria ma is széles körben alkalmazott eljárás a mindennapi gyakorlatban és klinikai farmakológiai tanulmányokban egyaránt. A csontrendszer egyéb helyein végzett morfometriával kapott arányszámok a metacarpus és femur index, illetve a proximalis femur Singh-indexei. A modern radiológiai képalkotó eljárások közül a *quantitativ komputertomográfia* (QCT) alkalmas a csontok ásványianyag-tartalmának meghatározására. Előnye, hogy képes a trabecularis és corticalis csontállomány elkülönített vizsgálatára, és ennek valódi sűrűségértékben (g/cm^3) való kifejezésére. A gerincen, femuron történő rutinszerű alkalmazásának a viszonylag nagy sugárterhelés, a magas költség és a denzitometriánál kisebb precizitás jelentős akadályát képezi. Nem is terjedt el az osteoporosis diagnosztikában, elsősorban a klinikai kutatás módszere maradt. Az elsősorban alkaron végzett vizsgálatra kifejlesztett perifériás komputertomográfia (pQCT) is elsősorban erre a célra használják napjainkban.

2.4.5. Csontultrahang

Az *ultrahang* technikával végzett csontvizsgálat során mért paraméterek: a hang terjedési sebessége a csonton keresztül, vagy a corticalis rész hosszában (speed of sound, SOS), az áthaladó ultrahang gyengítésének mértéke (broadband ultrasound attenuation, BUA), illetve a kettő kombinációja (stiffness). Ezen paraméterek az eddigi vizsgálatok szerint statisztikailag tükrözik a csontok bizonyos mechanikai tulajdonságait és egyes vizsgálatok szerint prognosztizálni képesek a későbbi töréseket. Úgy tűnik, hogy a csont ultrahang vizsgálat a csontok eddig nem vizsgált, vagy nem ismert minőségi tulajdonságait ismeri fel. Az amszterdami Osteoporosis Világkongresszus konszenzus konferenciájának szövege szerint bár a csont ultrahang vizsgálat számos potenciális előnnyel rendelkezik és hasznos kiegészítő diagnosztikus eszköz lehet, a terápia monitorozásában még nem bizonyították hatékonyságát. Mindenesetre ezen a téren is gyors technikai fejlődés tanúi lehetünk. A képalkotó (imaging) csont ultrahang vizsgálat ilyen ígéretes fejlesztés eredménye.

2.4.6. A törési kockázat befolyásoló tényezői

Az osteoporosis diagnosztika egyik fontos feladata a törési kockázat mértékének megállapítása. A csont ásványianyag-sűrűség (BMD) a csonttörés legfontosabb független kockázati tényezője. A törési kockázatot azonban a BMD-n kívül más tényezők is befolyásolják. Ezek egy része a csontdenzitás befolyásolásán keresztül hat, mások ettől teljesen függetlenek.

– Életkor. Ugyanazon BMD érték esetén idősebb egyén nagyobb valószínűséggel szenved csonttörést, részben az alábbi járulékos morbiditás révén.

– D-vitamin-hiány, hyperthyreosis (idősek esetében gyakori) fennállásakor a csont denzitáson túl más mechanizmusok is érvényesülnek (pl. izomgyengeség).

– Korábbi törések (gerinc vagy perifériás). További törések bekövetkezte sokkal valószínűbb, mint előző törések hiánya esetén.

– Vázrendszeri sajátságok (pl. a csípőtengely – hip axis – átlagosnál hosszabb volta a csípőtáji törések kockázatát növeli).

– Korábbi stroke, más bénulások (mozgási nehézség).

– Időskori dementia (védekező mechanizmus zavara).

– Nyugtatók szedése.

– A lakás célszerűtlen berendezése (csúszós burkolat, kapaszkodók hiánya, rossz világítás).

– Elesés esetén mechanikai védelem hiánya (vékony csípő körüli zsírpárna, kemény burkolat).

A csonttörések fokozott kockázatát tehát sok tényező idézheti elő, gyakran kombinációban.

2.5. Laboratóriumi vizsgálatok

Az osteoporoticus betegek kivizsgálásában a laboratóriumi diagnosztikának fontos szerepe van. A kémiai-biokémiai vizsgálatok céljai a következők:

– a csökkent csontdenzitás etiológiájának tisztázása
– adat nyerése a csontturnoverről, ami segítséget adhat a terápia megválasztásában
– a kezelés hatékonyságának nyomonkövetése
– prognosztikus értékű adatok nyerése.

2.5.1. Rutin laboratóriumi diagnosztika

A vizsgálatok egyik része minden betegben kötelező módon elvégzendő, így ezek a vélhetően osteoporoticus eredetű csonttörést elszenvedett beteget ellátó osztályokon is elengedhetetlenek. E csoportba tartoznak az ún. rutin laboratóriumi elemzések, amelyek akalmasak az osteoporosist utánzó kórképek diagnosztizálására. Ezek a szérum kalcium- és foszfátszint és a szérum alkalikus foszfatázérték mérése, valamint a 24 órás vizelet kalcium- és foszfátürítés, illetve a reggeli vizelet kalcium/kreatinin hányadosának vizsgálata. E vizsgálatok az esetek többségében alkalmasak a másik három leggyakoribb anyagcsere csontbetegség, az osteomalacia, a Paget-kór és a primer hyperparathyreosis elkülönítő diagnosztikájára. A primer osteoporosisban szenvedő betegek többségében az említett rutin laboratóriumi paraméterek a normális tartományban vannak *(1. táblázat)*. Az osteomalaciára és a primer hyperparathyreosisra jellemző eltéréseket a differenciáldiagnosztikáról szóló fejezetben ismertettük. A rutin laboratóriumi diagnosztika, a klinikai adatok és a fizikális vizsgálat megfelelő értékelésével együtt a betegek döntő többségében elegendő annak eldöntésére, hogy a csökkent csontdenzitású betegnek primer osteoporosisa van, és a kezelés megkezdhető. Ha szekunder osteoporosis lehetősége merül fel, akkor a gyanított betegség igazolása érdekében speciális vizsgálatok elvégzése szükséges.

A szérum ösztrogének szintjének vizsgálata postmenopausalis nők esetében nem ad többletinformációt. Pre- és perimenopausában az FSH és LH szintek mérése egyes betegekben segíthet a diagnosztikában és a terápia megválasztásában. Ezzel ellentétben a férfi osteoporosis kivizsgálásához minden életkorban hozzátartozik a szérum tesztoszteronszint, vagy ha mód van rá a szabad tesztoszteronszint vizsgálata. Meg kell jegyezni azonban, hogy az idősebb férfiakban a széles normális tartomány miatt nagyon ritka a kórosan alacsony tesztoszteronérték. Az emelkedett gonadotrop hormonszintek egyes esetekben hozzájárulhatnak a férfi hypogonadismus diagnózisához.

2.5.2. A csontanyagcsere speciális biokémiai paraméterei

A csontépítés jellemzésére a szérum osteocalcinszint, a csontspecifikus alkalikus foszfatáz izoenzim vizsgálata és a prokollagén I. extensiós peptid vizsgálata a legelterjedtebben használt. A csontbontás jellemzésére a vizelettel ürülő hydroxyprolin és a pyridinolin keresztkötések mérése használatos. A biokémiai markerek első számú haszna az osteoporosisos csontfolyamat turnoverének megítélésében, a felgyorsult anyagcserével és következményes gyors csontvesztéssel jellemezhető esetek kiszűrésében rejlik. Másik javallata lehet a speciális biokémiai paraméterek használatának az alkalmazott kezelés effektivitásának vagy ineffektivitásának gyors lemérése. Kétségtelen, hogy a csontturnover egzakt mérése csak ezekkel a vizsgálatokkal lehetséges, ami sok betegben a terápia hatékonyságának megítélésében prognosztikus jelentőségű lehetne, azonban ezen vizsgálatok költsége jelenleg még határt szab tömeges használatuknak.

2.5.3. Prognosztikai diagnosztika

Menopausa fennállásakor elsősorban a vizelettel ürülő pyridinolin keresztkötés mérésének eredményéből valószínűleg következtetni lehet a menopausához kapcsolódó csontvesztés mértékére. Több vizsgálati adat szerint az alacsony szérum dehidroepiandroszteron-szulfátszint peri- és postmenopausalis nőkben jelentős kockázati tényező az accelerált menopausás csontvesztésre. Idős egyénekben a nem karboxilált osteocalcinérték és a combnyaktörési kockázat között mutattak ki összefüggést.

3. Az osteoporosis prevenciója és terápiája

3.1. Primer, szekunder és tercier prevenció

Az osteoporosis megelőzésének legfontosabb eleme a *primer* prevenció, mely az egészséges életmódra nevelés révén fiatalkorban a maximális csonttömeg kifejlődését és a későbbiekben a csontvesztés mérséklését és így a csonttömeg konzerválását segíti elő. Ennek egyik legfontosabb eleme a megfelelő mennyiségű *kalcium* bevitele az egész életen át, annak ellenére, hogy a kalciumfogyasztás pontos jelentősége nem teljesen ismert. A fejlődő szervezetben a kalcium fokozottan épül be a csontozatba, míg felnőttkorban elsősorban a parathormontermelés visszaszorítása révén csökkenti a csontresorptiót. A napi mennyiségnek az 1000 mg-ot, fejlődő szervezetben, az 1500 mg-ot el kell érnie. A hazai táplálkozási szokások alapján számolt diétás kalciumbevitel átlagosan nem haladja meg a napi 500–600 mg-ot. Ez napi fél liter tej, vagy 5 dkg kemény sajt fogyasztását jelenti. Emiatt hazánkban legalább napi 500 mg, adott esetben 1000 mg gyógyszeres kalciumpótlásra van szükség. A napi D-vitamin-fogyasztásnak gyermek- és fiatal felnőttkorban a 400 NE-t (10 mikrogramm) legalább el kell érnie, a napfény-expozíció a bőrben a provitaminból való D-vitamin-képzés miatt fontos. Idősebb korban, napfénytől elzártan élőknek napi 800 NE-re is szüksége lehet. A mozgásnak és a fizikai terhelésnek a genetikailag determinált maximális csonttömeg elérésében és a csontvesztés gátlásában jelentős szerepe van. A gerinc axiális irányú terhelése (pl. kocogás, futás) fontos osteoblast ingert jelent, míg az izomerő fokozása és az izomkoordináció fejlesztése (pl. úszás, torna) az esések megelőzésében fontos. Az extrém fizikai terhelés ugyanakkor glycocorticoid mobilizálás és gonadalis suppressio miatt csontvesztést idézhet elő. A fizikai aktivitás dozírozásának pontos kidolgozása a közeljövő feladatai közé tartozik. Az excesszív alkoholfogyasztás és dohányzás, valamint egyes gyógyszerek (pl. glycocorticoidok) tartós, nagyobb dózisú szedése hátráltatja a csonttömeg maximális kifejlődését és később fokozhatja a csontvesztést.

A *szekunder* prevenció a célzott szűrővizsgálatok széles körű végzését és a magas rizikójú személyek kiszűrését és mielőbbi kezelésbe vételét jelenti. A veszélyeztetett populációt elsősorban a perimenopausalis korban lévő gyors csontvesztők és az egyéb okok miatti „rizikóbetegek" képezik. A szűrést követő preventív terápiában elsősorban a később részletezendő hormonpótló kezelésnek (HPK) van jelentősége. Ennek szekunder prevencióbeli indikációját a csontfolyamat mellett kétoldali ovariectomia, menopausalis tünetegyüttes és fokozott cardiovascularis rizikó is képezheti. Mindazonáltal a természetes módon és nem művi úton menopausába jutott nők primer prevenciós hormonpótló kezelésének megkezdése hazai viszonyok között sem orvosi, sem gazdasági szempontból jelenleg nem javasolható. Erre egészségügyi rendszerünkben a technikai feltételek nem adottak, és a hormonpótlás risk/benefit, cost/benefit vonatkozásairól is sokkal mélyebb ismeretekkel kell rendelkeznünk. Ugyanakkor törekednünk kell a HPK-nek a jelenleginél jóval szélesebb körű hazai elterjesztésére és feltételrendszerének bővítésére. A szekunder preventív HPK alternatíváját a kalcitonin, a bisphosphonatok, a D-vitamin és származékai, esetleg az ipriflavon jelenthetik a jövőben, meggyőző vizsgálat eredmények birtokában. Ugyanez vonatkozik az ossein-hydroxiapatit vegyületre, melynek hatásában a kalciumtartalom fontos tényező. A gyógyszerek mellett veszélyeztetett személyek esetén a speciális prevenciós mozgásterápia szerepét is hangsúlyoznunk kell.

A már kialakult osteoporosis esetén a *tercier* prevenció célja a további csontvesztés és a következményes törések kialakulásának megakadályozása. Tehát osteoporosis esetén minden gyógyszeres beavatkozás egyúttal prevenció is. A felvilágosításban, a betegklubok és az információs kiadványok mellett a háziorvosok és a tömegkommunikáció szerepvállalása elengedhetetlen.

3. táblázat: Az osteoporosisra ható legfontosabb gyógyszerek felosztása

I. A csontresorptio gátlása
Hormonpótló kezelés
Szelektív ösztrogén receptor modulátorok
Kalcitonin
Bisphosphonatok
Kalcium
II. A csontformatio serkentése
Fluoridok
Parathormon
III. Összetett támadáspontú szerek
Ipriflavon
D-vitamin és aktivált formái
Anabolikus steroidok
Thiazid diuretikumok

3.2. A terápia különböző útjai

Az osteoporosis terápiájában az utóbbi évtizedben döntő változást eredményezett, hogy a kutatások eredményeképpen megjelentek azok a gyógyszerek, melyek hosszabb ideig történő akalmazás esetén a betegség ellen egyértelműen hatékonynak bizonyulnak. Ezek legtöbbször a csontresorptio gátlásán vagy a csontképzés serkentésén keresztül hatnak, illetve kombinált, vagy az előzőektől különböző támadásponttal rendelkeznek *(3. táblázat)*. A nem gyógyszeres terápia, ezen belül a gyógytorna és a fizioterápia egyéb eszközei az osteoporosisos betegek kezelésének fontos kiegészítői.

3.2.1. Gyógyszeres terápia

3.2.1.1. A gyógyszeres terápia célja, indikációja és várható eredményei

Terápia alatt mindig az osteoporosisos beteg orvoslását értjük, és nem pusztán az osteoporosisnak mint betegségnek a kezelését. Mivel a betegség legfontosabb következménye a fracturák kialakulása, a terápia egyik alapvető *célja* a betegek csonttörési rizikójának, így a combnyaktáji törések kockázatának csökkentése. Ezt a további csontvesztés folyamatos megakadályozásával, optimálisan a csont ásványinyag-tartalmának növelésével, valamint az esések számának és hatásának redukálásával érhetjük el. A combnyaktáji törések kivédése a beteg életkilátásait jelentősen javítja, az összes perifériás és vertebrális fractura számának csökkentése pedig az esetleges rokkantság elkerülését is szolgálja. A terápia másik célkitűzése a tüneti kezelés, vagyis a fennálló fájdalom csillapítása, a mozgásképesség növelése, melyre elsősorban akut csigolyafracturák és combnyaktáji törések után van nagy szükség. Hangsúlyozni szeretnénk, hogy a kezelés két síkja nem pótolja egymást, hanem egymás elengedhetetlen kiegészítője.

A terápia *indikációja* a szakmai okokból kezelendő esetek kijelölését adja meg számunkra, mely nem mindig esik egybe a fennálló jogszabályok biztosította lehetőségekkel. A törési rizikó becslésének legfontosabb mutatója a csont ásványianyag-tartalma, mely hasonló erősségű indikátor, mint a vérnyomás stroke esetében, és sokkal erősebb mint a koleszterinszint infarktust prognosztizáló szerepe. A BMD egy standard deviációnyi (SD) csökkenése a törési rizikó majdnem kétszeresére emelkedését vonja maga után. Tehát az osteopenia tartományában (–1 és –2,5 közötti SD a T-score-ban) a törési rizikó mintegy kétszeresére-négyszeresére nő, osteoporosis esetén (T-score –2,5 SD alatt) az legalább már öt-hatszoros.

Az osteopenia az egészséges fiatal felnőttek (30–50 év) mintegy 15–20 százalékát érinti. Az alacsonyabbnak talált ásványianyag-tartalom oka lehet a genetikusan determinált csökkent csúcscsonttömeg, de lehet a fokozott csontvesztés is. Ezen alacsonyabb csontdenzitású személyek közül korai gyógyszeres kezelés azoknál indokolt, akik ismételt ODM vizsgálattal csontvesztőnek bizonyulnak vagy osteoporosisra fokozott kockázatúak, vagy az anamnézisükben kis traumára bekövetkezett csonttörés szerepel. Az alacsonyabb csúcscsonttömeg által okozott osteopenia eredményes kezeléséről még nem számoltak be a szakirodalomban. A prevenció korábban leírt szempontjai ugyanakkor az összes alacsonyabb denzitást mutató személyre fokozottan érvényesek. Már kialakult osteoporosis esetén az életre szóló törési rizikó (lifetime risk) a fiatalabb postmenopausalis korban (50–60 év) kifejezetten nagy, ezért ezen betegek kezelésbe vétele kötelező. A 75–80 év felett az élettanilag kialakuló osteoporosis a populáció mintegy 60 százalékát érinti, és az egy adott csontdenzitásra vonatkozó életre szóló törési rizikó a beteg rövidebb életkilátása miatt alacsonyabb. Ilyenkor a T-score mellett a Z-score eltérései is a kezelés in-

dikációjának fontos szempontját jelentik. Ugyanakkor a gyógyszeres kezelés mellett ebben az életkorban az esések elkerülése kulcskérdéssé válik.

Az eredményes gyógyszeres terápiától *minimálisan várható eredmény,* hogy a csontvesztés meggátlásával a törési kockázat tovább ne nőjjön. Csontresorptiót gátló szerek optimális esetben az első két-három évben a trabecularis szerkezetű csigolyák denzitásában hét-tíz százalékos növekedést is el tudnak érni, ami a beteg törési rizikójának hozzávetőleg a felére csökkenését jelenti. A döntően corticalis szerkezetű csontokon (pl. combnyak, radius) a várható növekedés valószínűleg az alacsonyabb csontturnover miatt a trabecularis csontokénál alacsonyabb, és az öt százalékot nemigen haladja meg.

3.2.1.2. A gyógyszeres terápia alapelvei és monitorozása

A kezelés *individualizálása* azt jelenti, hogy a gyógyszert a betegben kialakult osteoporosis sajátságainak figyelembevételével választjuk ki. Oki kezelésre csak szekunder esetekben és a postmenopausalis hormonpótlás egyes eseteiben nyílik lehetőségünk. A patogenetikai szintű kezelés is figyelembe veszi a gyógyszer hatásmechanizmusát és az osteoporosis feltételezett patomechanizmusát, vagyis a csontresorptio fokozódását, vagy a csontképzés csökkenését. A terápia további meghatározó elve, hogy csak a *tartós,* éves-többéves kezeléstől várható hatékonyság. Az *előírt dózis* betartása egyfelől a hatékonyság, másfelől a túladagolás okozta mellékhatások kivédése miatt kötelező. A gyógyszer hatásosságáról meg kell győződni, ami *ismételt osteodenzitometriás méréssel,* vagy egyes helyeken biokémiai markerek segítségével történik. A gyógyszer trabecularis és corticalis hatékonysága különbözhet, és hatékony szer is idővel hatástalanná válhat. A nem hatékony gyógyszert sürgősen váltani kell. Általában a gyógyszereket *monoterápiában* adjuk, a kalciummal való egyidejű kombináció ugyanakkor mai ismereteink szerint legtöbbször szükséges. A kalciumpótlás az aktív D-vitamin-származékokra nem vonatkozik. Az antiresorptiv szerek (pl. hormonkészítmények, bisphosphonatok, kalcitonin) egymással való kombinációjának előnyeit eddig még nem bizonyították, a mellékhatások száma ugyanakkor fokozódhat.

A kezelés *monitorozásának* általános és speciális szempontjai vannak. Az általános szempontok a gyógyszeres mellékhatások kiderítését és az egyéb betegségek követését jelentik, míg a speciális monitorozás a gyógyszer hatékonyságának lemérésére vonatkozik. Eszközeink itt is az anamnézis, a fizikális vizsgálat, a radiológiai, laboratóriumi és egyéb műszeres vizsgálatok. Az anamnézisben fontos az újabb rizikófaktorok szerepének explorálása, az esetleges gyógyszeres interakciók kiderítése, az újabb perifériás törések és a fájdalom regisztrálása. Akut thoracolumbalis vagy bordatáji fájdalom fellépésekor röntgenfelvétel készítése kötelező. Fizikális vizsgálattal a beteg testmagasságának csökkenése, a kyphosis fokozódása, a háti és bordatáji érzékenység feltűnő lehet. A rendszeresen végzett rutin szérum- és vizeletvizsgálatok az egyes osteoporosis elleni készítmények ismert mellékhatásainak kivédésében nélkülözhetetlenek. Aktív D-vitamin-készítmények alkalmazásakor fontos a kalcium-anyagcsere szoros laboratóriumi ellenőrzése (l. vonatkozó OGYI előirat). A biokémiai markerek széles körű bevezetése a terápia hatékonyságának lemérését jelentősen megrövidítené, hiszen eredményes kezelés esetén már három–hat hónap után szignifikánsan csökken ezek szintje. Jelenleg azonban a effektivitás igazolásának egyetlen széles körben alkalmazható eszköze az osteodenzitometria ismétlése, ami legkorábban csak mintegy másfél év után ad értékelhető eredményt. Ehhez ugyanazon a gépen és anatómiai helyen, azonos körülmények között történt vizsgálat szükséges. Egymásfél évnél gyakrabban végzett ODM vizsgálatnak szakmai szempontból nincs létjogosultsága. Az éves csontvesztés vagy csontdenzitás-növekedés ütemét százalékban számoljuk ki.

3.2.1.3. A csontresorptio gátlása

A csoportba tartozó gyógyszerek közös jellemzője, hogy hatásukat döntően az osteoclastok blokkolása révén fejtik ki, így alkalmazásuk elsősorban a fokozott csontturnoverrel járó postmenopausalis osteoporosis esetén indokolt. Postmenopausalis osteoporosis fennállásakor a *hormonpótló kezelés* (HPK) ma a leghatékonyabb terápiának tekinthető, ezért elsőként választandó. A kezelés megkezdésének előfeltétele a hypogonad status fennállása. Az ösztrogén adása a további csontvesztést a legtöbb esetben megakadályozza (a non-responderek száma tíz százalék körül van), és szignifikánsan csökkenti a törések, így a combnyaktáji törések számát. Külön előnye az igazolt atrophiaellenes urogenitalis, protectiv cardiovascularis hatás és az Alzheimer-kór elleni esetleges, de még további bizonyításra szoruló hatás. Idősebb korban (60–70 év) is megkezdhető, nem csak a menopausa elején. A csontvédő hatás csak addig tart, amíg a kezelés folyik, ezért a csonttörési kockázat tartós csökkentéséhez minimálisan 8–10 éves, de inkább hosszabb idejű kezelés szükséges. A HPK-t ma az ún. természetes ösztrogénekkel (pl. 17β-ösztradiol) végezzük. Az endometrium proliferációt fokozó hatás miatt a hysterectomia kivételével a folyamatosan adott ösztrogénszármazékok mellé folyamatosan vagy szakaszosan gestogen adása kötelező, mely ezt a hatást többnyire hosszú távon is kivédi. Idősebb nők számára általában a folyamatos gestogenszedés előnyösebb, mert ilyenkor a méhnyálkahártya atrofizálódása miatt nem jelentkezik menstruációs jellegű vérzés. Egyes vizsgálatok az emlőcarcinoma valamivel magasabb előfordulását találták tartós HPK esetén (relatív rizikó: 1,2–1,4), ezért a rendszeres nőgyógyászati-onkológiai ellenőrzés keretében a kezelés megkezdése előtt, majd azt követően évente klinikai emlővizsgálat és mammographia végzése is kötelező a vaginális ultrahang mellett. A kezelés várható összhatása gondos betegvezetés esetén kétségtelenül meghaladja az esetleges kockázatot, mely a felsoroltak mellett thromboticus és hepatikus mellékhatásokból állhat. A compliance-ot sokszor szubjektív panaszok (mellfeszülés, rossz közérzet, áttöréses vérzések, súlynövekedés) is ronthatják. Az orális hormonpótlással szemben a transdermalis bevitel előnye a májbeli first-pass effektus kikerülése. Egyéb alkalmazási módok (pl. hüvelykrém, subcután implantátumok) is ismeretesek. Fontos hangsúlyozni, hogy a menopausa tünetegyüttesre ható dózis sok esetben nem elegendő a csontvédő hatás kifejlődéséhez. A szelektív ösztrogénreceptor modulátorok (SERM) közeli jövőben tör-

ténő bevezetése a mellékhatások (főként az emlőrák) előfordulását remélhetőleg még tovább csökkentik.

A *kalcitonin* alkalmazása esetén igazán jó effektus felgyorsult csontturnover fennállásakor, nőkön és elsősorban a trabecularis struktúrájú csigolyákon figyelhető meg. Kompressziós csigolyatörés okozta heveny fájdalom esetén analgetikus hatását is kihasználjuk. Injekciós formában a dózis a súlyosságtól függően másnaponta (esetleg naponta) 100 NE folyamatosan, a későbbiekben kéthetes szünetek közbeiktatásával. Nasal spray-ből a hatás eléréséhez kétszeres adagok (napi 200 NE) szükségesek. Az éveken át történő kezelés hatékonysága egyes hazai és nemzetközi vizsgálatok alapján havi 50 mg anabolikus steroid (norandrostenolon-dekanoát) im adásával meghosszabbítható. A mellékhatások (pl. bőrkipirulás, hányinger, hasmenés, szédülés) száma általában csekély, egyes esetekben azonban a kezelés felfüggesztését teszik szükségessé.

A *bisphosphonátok* (alendronát, risedronát, ibandronát, pamidronát, clodronát, etidronát, etc) osteoporosisban való hatékonyságát és a csonttörési ráta jelentős csökkenését nagy beteganyagon, több kontrollált multicentrikus vizsgálat igazolta. Az újabb generációhoz tartozó vegyületek (pl. alendronát) csontresorptiót gátló hatása az etidronáthoz képest már jelentősen meghaladja a csont mineralizációt blokkoló mellékhatást, ezért a folyamatos terápiában biztonsággal alkalmazhatók. Az alendronát napi dózisa 10 mg, kalciumkiegészítés itt nem feltétlenül szükségs. Egyes vizsgálatok a D-vitaminnal való kombinációt előnyösnek találták, mások nem. Az orális bisphosphonat készítmények felszívódása alacsony, és egyes szereknél (pl. alendronát) az esetenként előforduló nyelőcső- és gyomorirritáció jelenthet gondot, mely miatt a gyógyszer bevételét nagy körültekintéssel kell végezni. Reméljük, hogy a jövőben a hazai terápiás palettán az alendronát mellett minél több bisphosphonat származék lesz hozzáférhető.

A minden életkorban fontos *kalcium* döntően a parathormon-secretio visszaszorításával fejti ki a csontresorptio gátlását, elsősorban a corticalis struktúrájú csontokon. Önmagában minden jel szerint nem elegendő az osteoporosis eredményes kezelésére, ugyanakkor az aktív D-vitamin-származékok és a bishposphonátok kivételével minden egyéb terápia fontos kiegészítője. Hyperabsorptiós hypercalciuria és kalcium tartalmú nephrolithiasis kontraindikációt képez. A napi dózisnak a diétás bevitellel együtt az 1000 mg-ot legalább el kell érnie, idősebb kori rosszabb felszívódás esetében még magasabb adagok (napi 1500 mg) szükségesek.

3.2.1.4. A csontképzés serkentése

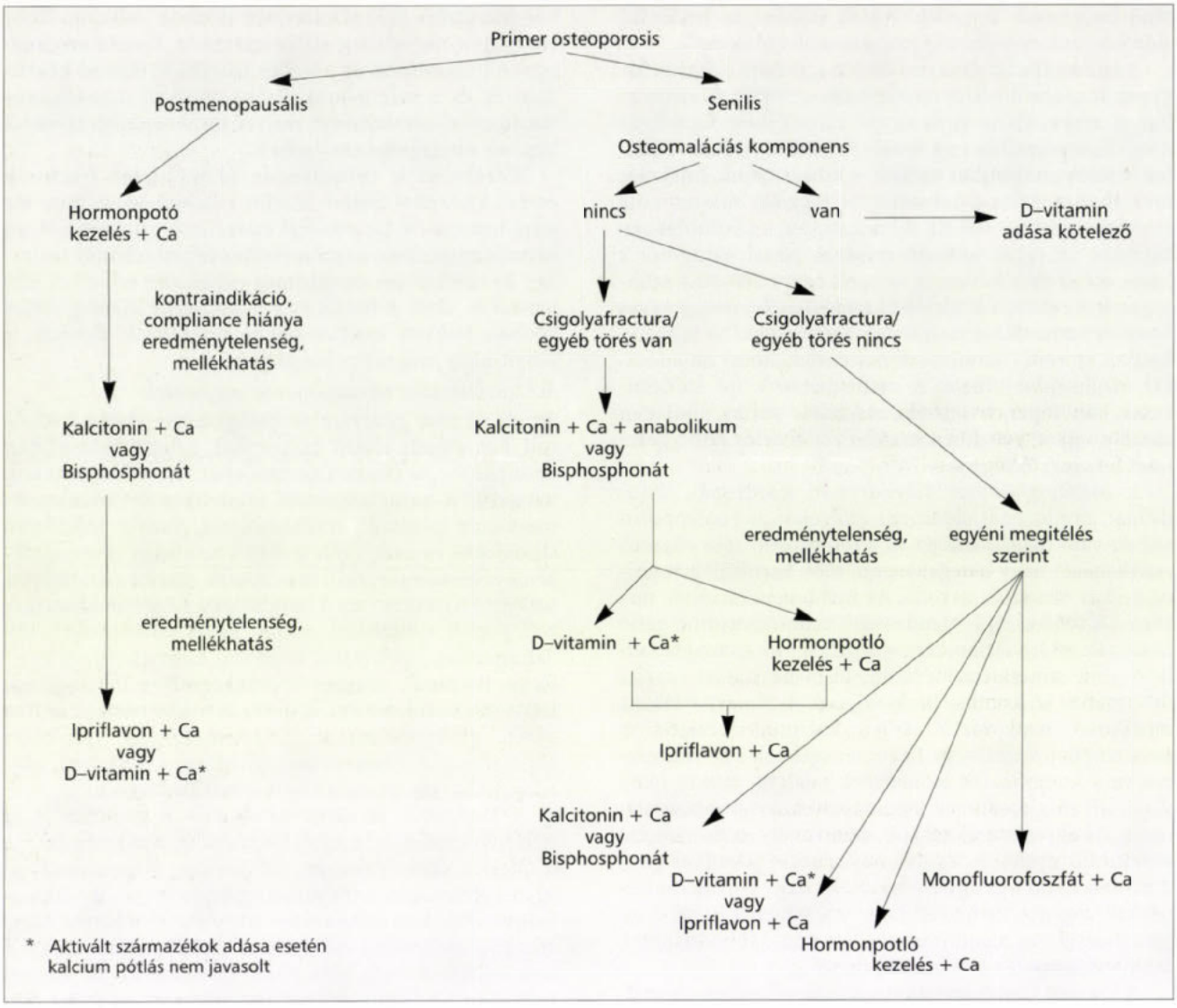
Ezen vegyületek elsődleges hatása az osteoblast tevékenység stimulálása, így az elsősorban idősebb korban megfigyelhető csökkent csontformatio serkentése. *Szervetlen fluoridok* adásával jelentős trabecularis csonttömeg-növekedés érhető el, azonban ez a csontszövet nem normális szerkezetű, osteomalaciára, valamint micro- és macrofracturákra egyaránt hajlamos. További mellékhatásként gastrointestinalis irritáció, vérképzőrendszeri zavarok, n. opticus neuritis, arthralgia és skeletális hyperostosis is jelentkezhet. Kalciumpótlás feltétlenül szükséges a fluoridtól időben elválasztva. A szervetlen fluorid készítmények alkalmazása csak kivételes esetekben jön szóba, még alacsonyabb dózisok (nátrium-fluorid esetén nap 40 mg alatti) esetén is. Biztató eredményekről számolnak be a lassan felszívódó fluorid-készítmények és a már nálunk is hozzáférhető monofluorofoszfátok alkalmazásával, melyek jóval nagyobb szerepet kapnak a betegség kezelésében.

Előrehaladott osteoporosis és multiplex fracturák esetén kísérletes adatok szerint a *parathormon* napi kis dózisban (20–40 μg) történő injekciós bevitelével a többi osteoporosis elleni készítményhez képest jelentős (mintegy 20 százalékos) csonttömeg-növekedés érhető el két-három év alatt. A hatást és a biztonságot jelenleg széles körben indított multicentrikus vizsgálatok elemzik, a készítmény még nincs forgalomban.

3.2.1.5. Összetett támadáspontú vegyületek

Az ide tartozó gyógyszerek hatásmechanizmusa a felsorolt két élesen elváló csoporthoz képest nehezebben definiálható, és részben azoktól eltérő támadáspontokon nyugszik. A hazai fejlesztésű szintetikus flavonoid származék, az *ipriflavon* részben direkt, részben kalcitonin stimuláció és ösztrogén potencirozó hatás révén csökkenti a csontresorptiót, más adatok szerint csontépítést serkentő hatása is van. A nemzetközi vizsgálatokban igazolt pozitív csonthatás mellett egyes közlemények fájdalomcsillapító effektust is leírtak. A vertebrális és perifériás fracturák számának csökkenését a folyamatban lévő vizsgálatoknak kell igazolni. A mellékhatások száma kevés, azok elsősorban gastrointestinalis, ritkábban haematologiai (leukopenia) jellegűek, a szokásos napi adag 3×200 mg, szintén kalciummal kiegészítve.

A *D-vitamin* és aktív metabolitja, a calcitriol [1,25 $(OH)_2D_3$], valamint a szintetikus analóg alphacalcidol (1-α-OHD_3) elsősorban az időskorban osteomalaciával együtt előforduló osteoporosis gyógyszerei. A D-vitamin hiánya döntően otthonában, napvilágtól elzártan vagy szociális otthonban élő, rosszul táplálkozó és rosszabb felszívódást mutató idősekben alakulhat ki. Az állapot legfontosabb laboratóriumi igazolását az alacsony calcidiolszint (25-OHD_3) és a szekunder módon emelkedett parathormonszint adja. A hatás ilyenkor a kalcium felszívódás korrekcióján alapul, a napi dózis 400–800 NE. Az orális D_3- és D_2-vitamin-pótlás (tabletta, cseppek) a bizonytalan felszívódású parenterális készítményekkel szemben inkább javasolható. Aktivált készítmények alkalmazása mindenekelőtt beszűkült vesefunkció esetén indokolt, mert ezek adásakor nincs szükség a vese gyengült hydroxiláló képességére a hatás eléréséhez. Megtartott vesefunkciójú betegeken a nem hydroxilált készítmények alkalmasak a D-vitamin-pótlásra, ma még nincs elegendő meggyőző bizonyíték arra vonatkozóan, hogy az aktív származékok adása ilyenkor előnyösebb lenne. Ugyanakkor újabb vizsgálatok az aktivált D-vitamin-származékok csontképzést elősegítő direkt hatását is leírták, ami a postmenopausalis osteoporosis esetén való alkalmazást indokolhatja. Egyes szerzők aktivált készítmények adásakor a csigolyafracturák számának csökkenéséről számoltak be, ez irányban azonban további multicentrikus vizsgálatok szükségesek. A szérum és vizelet kalciumszint folyamatos ellenőrzése elengedhetetlen, különösen az aktív származékok adásakor a vesekőképződés és az esetleges vesekárosodás elkerülése céljából. Veseköves kórelőzmény, vagy meglévő nephro-



2. ábra: A primer osteoporosis kezelésének algoritmusa

lithiasis, ill. hyperabsorptiós hypercalciuria a D-vitamin-kezelés ellenjavallatát képezi. Az aktív D-vitamin-származékok mellé megfelelő diétás kalciumfogyasztás esetén (napi 500–600 mg) külön kalciumpótlás nem javasolt. Megjegyzendő, hogy a betegek D-vitamin-ellátottsága normális máj- és vesebeli aktiválás esetén, napfény expozícióval és UV-besugárzással is tovább javítható.

Az *anabolikus steroidok* (pl. norandrostenolon, stanosolol) a csontképzés serkentésén és a csontlebontás gátlásán keresztül egyaránt hatnak. A norandrostenolon-dekanoát dózisa 50 mg négyhetente im. injekció formájában. Tartós adásukat az esetenként előforduló mellékhatások (kedvezőtlen lipidprofil és cardiovascularis hatás, virilisatio, hangváltozás, májenzim-emelkedés) korlátozzák. Az anabolikus steroidoknak és az androgéneknek a férfi osteoporosis kezelésében, különösen a hypogonadismussal járó esetekben az eddigieknél tágabb lehetőséget kell biztosítani. Tudjuk, hogy a *thiazid diuretikumoknak* kalciumot retineáló tubuláris hatásuk van, azonban a csonttömeg növelésében direkt csonthatás is szerepet játszik. Hypertoniás vagy hypercalciuriás osteoporosisos betegek kezelésében a gyógyszer a későbbiekben jelentős lehet, egyelőre osteoporosis kezelésére még nincs regisztrálva.

A primer osteoporosis gyógyszeres kezelésének ajánlott algoritmusát a *2. ábra* szemlélteti.

3.2.2. Nem gyógyszeres kezelés

Az osteoporosis okozta fracturák megelőzésében és egy elfogadható életminőség biztosításában a nem gyógyszeres intervenciók szerepét is maximálisan ki kell használni. Nagyon fontos az *esések elkerülése,* hiszen kialakult osteoporosis esetén a gyógyszerelés ellenére a betegnek megmarad a fokozott törési hajlama. Ezért a beteg figyelmét fel kell hívni a csúszós felszínek, a nem zárt cipők, szőnyegek, rossz világítás és az egyensúlyzavarokat okozó gyógyszerek esést elősegítő szerepére, és ezek kiiktatására. Támbot vagy járókeret használata szükséges, ha a beteg járása nem biztonságos. Az esések hatásának kivédésében a csípővédők (hip protectorok) használatának elterjedése, és energiaelnyelő burkolatok kialakítása

igen hasznos lehet, különösen elhagyottan, szociális otthonban élő időseknél. A terhelő emelések és a rázó járművön való utazás csigolyafracturát provokáló hatásáról a beteget mindig fel kell világosítani.

A gyógytorna és az úszás az izomerő fokozásával és az izomkoordináció fejlesztésével az esések megelőzésében és a *mobilitás fenntartásában* egyaránt fontos. A gerinc speciális mozgásgyakorlatok vagy sétálás-kocogás révén történő axiális irányú terhelése ugyanakkor fontos csontképző ingert is jelent. A perifériás törések korrekt *traumatológiai ellátása* a jó funkció, az algodystrophia elkerülése és a korai mobilizáció szempontjából egyaránt fontos. A száraz és subaqualis gyógytornának és a különböző egyéb fizioterápiás eljárásoknak (kis-, közép- és nagyfrekvenciás kezelések, szelektív ingeráram, TENS, magnetoterápia etc.) az akut csigolyafracturák, a combnyaktáji és egyéb *törések utáni rehabilitációban* óriási szerepe van. Akut csigolyafracturák kialakulása esetén rövid ágynyugalmat, átmenetileg fűző használatát vagy súlyos esetben gipszágyat rendelhetünk. A fájdalomcsillapításra következetesen törekednünk kell nemcsak szisztémásan, hanem lokálisan a spasticus paravertebrális izmok, szalagok mellé adott lokális infiltrációval is. Az elektroterápiás eljárások a hátizmok fájdalmas spasmusának oldásával, míg a gyógytorna a hátizomzat erejének fokozatos kiépítésével segít a beteg mielőbbi mobilizálásában. A combnyaktáji törések esetében a sikeres operatív beavatkozást követően a hangsúlyt a csípőmozgató és quadriceps izomzat erejének növelésére és a csípőízület funkciójának visszanyerésére fektetjük.

Az osteoporosisos beteg táplálkozására vonatkozó tanácsokat az osteoporosis prevenciójával foglalkozó fejezetben foglaltuk össze. Fontos az osteoporosis progresszióját okozó minden rizikótényező vagy rizikóbetegség kiiktatása, illetve mérséklése, így a tartós glycocorticoid dózis minimalizálása, vagy például hypothyreosis esetén csak az éppen szükséges pajzsmirigyhormon-mennyiség biztosítása.

A protokollban ismertetett szakmai irányelvek érvényre juttatásának fontos eszköze a Magyar Osteoporosis és Osteoarthrologiai Társaság által kidolgozott Nemzeti Osteoporosis Program révén kialakult országos osteoporosis centrumhálózat. Ennek irányítása és folyamatos képzése az Országos Osteoporosis Központ feladata. A kiemelkedő népegészségügyi jelentőségű betegség elleni küzdelemben csak átgondolt és következetes stratégiával, széles társadalmi és hatósági összefogással, valamint az összes érintett szakterület szoros együttműködésével lehet eredményt elérni.

IRODALOM: 1. *Consensus Development Conference:* Who are candidates for preventive and therapeutic therapy for osteoporosis? World Congress of Osteoporosis, Amsterdam, 1996. – 2. *Favus, M. J. (ed.):* Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Lippencott-Raven Publ. 3rd edition. Philadelphia, New York, 1996. – 3. *Flóris I., Dóczi J., Füles P., Martsa B.:* Osteoporoticus törések kezelése. Lege Artis Med., 1995, 5, 508–514. – 4. *Holló I., Szathmári M.:* Osteoporosis. Springer Hungarica. Budapest, 1994. – 5. *Holló I.:* Javaslat az osteoporosisra gyanús és osteoporosisos betegek alapellátására átlagos hazai feltételrendszer mellett. Orvosi Hetilap, 1991, *132,* 1067–1072. – 6. *Horváth Cs., Kollin É., Holló I. és mtsai:* Ajánlás az osteoporosis és az anyagcsere-csontbetegségek diagnosztikájára. Orvosi Hetilap, 1996, *137,* 2633–2637. – 7. *Kanis, J. és mtsai:* Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. Osteoporosis Int., 1997, *7,* 390–406. – 8. *Poór Gy.:* Az osteoporosisos betegek ellátása a háziorvosi gyakorlatban. Háziorvos Továbbképző Szemle, 1997, *2,* 120–123. – 9. *Poór, Gy., Atkinson, E. J., Lewallen, D. G. és mtsai:* Age-related hip fractures in men: clinical spectrum and short-term outcomes. Osteoporosis Int., 1995, 5, 419–426. – 10. *Poór Gy., Holló I. és a Magyar Osteoporosis és Osteoarthrologiai Társaság vezetősége:* A Nemzeti Osteoporosis Program irányelvei. Orv. Hetil., 1995, *53,* 2913–2918. – 11. *Szathmári M., Bálint B., Balogh Á.:* A Magyar Osteoporosis és Osteoarthrologiai Társaság ajánlása az osteoporosis kezelésének néhány aktuális kérdéséről. Budapest, 1996. – 12. *Szűcs J.:* Az osteoporosisok kezelése. Osteoporosis Hírl., 1997, *1,* 16–20. – 13. *WHO Study Group:* Osteoporosis In: WHO Study Group (ed/s): Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series, Geneve 1994.

(Poór Gyula dr., *Budapest* 114, Pf. 54, 1525)

Professzor Aberwas feljegyzéseiből

„A tisztességes ember feláldozza posztját – ha kell – az elveiét. A talpnyaló fordítva csinálja."

Kórházak, egészségügyi intézmények, tudományos társaságok

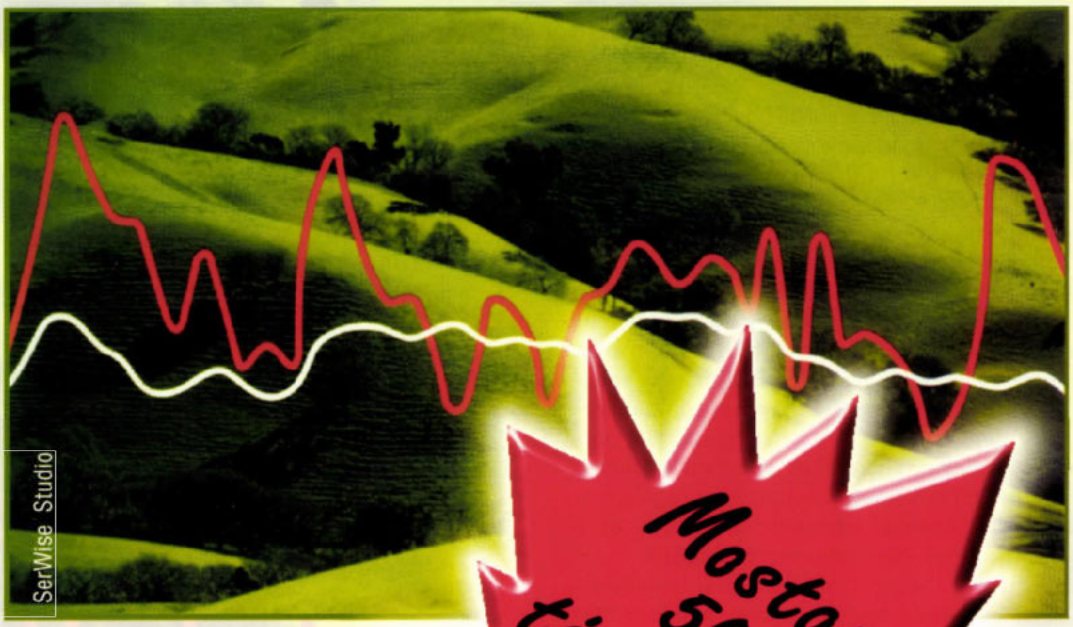
szakmai programjait, valamint egészségüggyel, orvostudománnyal kapcsolatos pályázatok, ösztöndíjak felhívásait 15 sor terjedelemig térítésmentesen közöljük

az Orvosi Hetilap előfizetői részére.

A pályázati hirdetmények ugyancsak térítésmentesek, 10 sor terjedelemig.

Glucobay®

(hatóanyag: acarbose)



Mostantól 50%-os támogatással

A Glucobay

✓késlelteti a szénhidrátok lebontását

✓kompetitíven gátolja az α-glukozidázokat

✓meglassítja a glukóz felvételét a vérbe

✓elsimítja a vércukorszint napi ingadozását

✓jól kombinálható más orális antidiabetikumokkal

✓nem okoz hypoglycaemiát

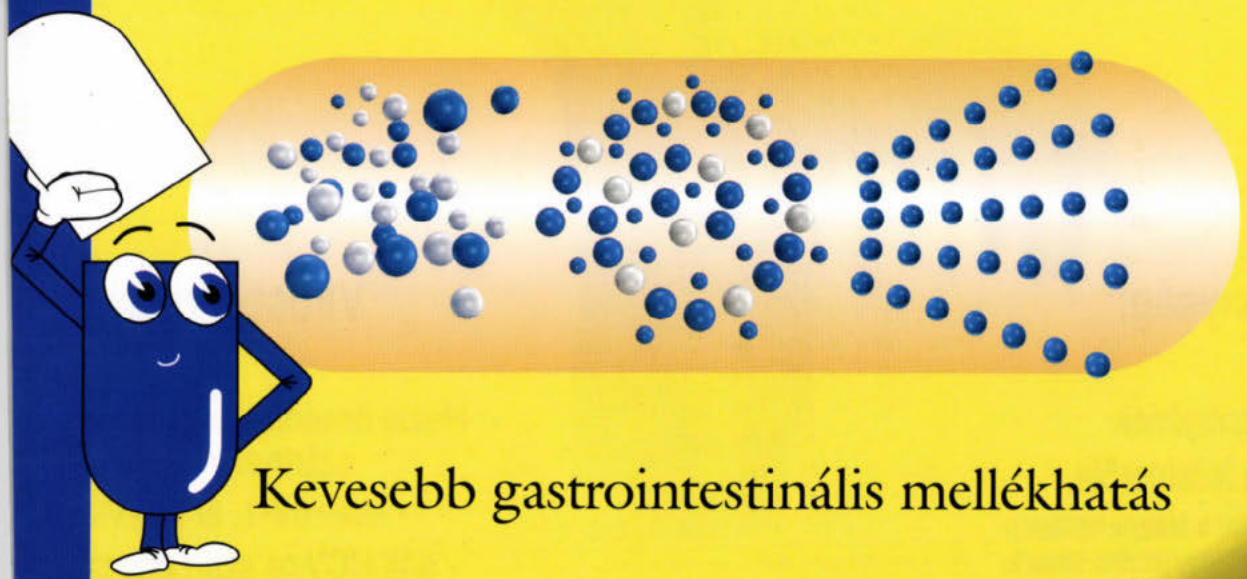
További információért forduljon irodánkhoz:
Bayer Hungaria Kft. 1012 Budapest, Pálya u. 4-6. Tel.: 212-1540

Bayer

KALDYUM®

retard kapszula a hypokalaemia minden formájában

Pelletekből fokozatos hatóanyag felszabadulás



Kevesebb gastrointestinális mellékhatás

További információ beszerezhető:
Termékosztály
1101 Budapest,
Salgótarjáni u. 20.
Telefon: 260-2282

EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT.

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

HUMAN

További információval rendelkezésre áll a HUMAN Rt. Gyógyszerismertető Osztálya, 1107 Budapest, Szállás u. 5. Telefon/fax: 262-7772

KAZUISZTIKA

Kóros soványság ritka esete

Reichardt Judit dr.[1], Parlagi Gyula dr.[2], Kondrai László dr.[2], Wacha Judit dr.[3] és Tóth Károly dr.[1]

Jahn Ferenc Kórház Budapest, II. Belgyógyászati Osztály, (osztályvezető főorvos: Tóth Károly dr.)[1]
Patológiai Osztály (megbízott osztályvezető főorvos: Parlagi Gyula dr.)[2]
Sebészeti Osztály – Gastroenterologiai Laboratórium (osztályvezető főorvos: Koiss István dr.)[3]

A 47 éves férfi beteget 3 év alatt bekövetkezett 20 kg-os fogyás, mikrociter anémia miatt vették fel. Anamnézisében említésre méltó belgyógyászati megbetegedés nem szerepelt. Vizsgálata során a mikrociter anémia mellett jelentős hipoproteinémiát, hipokalémiát, emelkedett protrombin INR értéket, rossz felszívódási viszonyokat, enyhe hepatosplenomegáliát találtak. Daganatos és egyéb senyvesztő betegségek kizárása után a vizsgálatok Whipple-kórt igazoltak.

Kulcsszavak: fogyás, anémia, Whipple-kór

Loss of weight in an unusual way. A 47 year old patient was admitted because of 20 kg weight loss and microcytic anaemia. There wasn't any important disease in his medical history. During examinations it has been found microcytic anaemia, hypoproteinaemia, low serum potassium, elevated prothrombin INR value, malabsorption and mild hepatosplenomegaly. After precluding the possibility of malignant disorders and any other chronic diseases, examinations have cleared Whipple-disease.

Key words: loss of weight, anaemia, Whipple-disease

A klinikai tapasztalat szerint míg az amúgy sok tekintetben (távolabbi prognózisában) veszélyes testsúlygyarapodás, ill. súlyfölösleg aligha viszi orvoshoz a beteget, addig a testsúly csökkenése mindig ijesztő és betegség tudatát kelti. A testsúlyvesztés klinikuma, differenciáldiagnosztikája gyakran bonyolult feladat, kiváltképp ha az első megközelítésben a „szokásos" betegségeket (malignus kórképek, hyperthyreosis stb.) kizárjuk (5). Gyakori, hogy a testsúlycsökkenést pszichés eredettel, étvágytalansággal, fokozott fizikai terheléssel hozzák összefüggésbe. Esetünk a testsúlycsökkenés hátterében álló ritka vagy ritkán kórismézett betegségre hívja fel a figyelmet.

Esetleírás

Sz. K. 47 éves férfi beteg, beutalásának indoka étvágytalanság, 3 év alatt bekövetkezett 20 kg-os fogyás, mikrociter anémia volt. A fentiek mellett néha hasmenésre panaszkodott, ami székrekedéssel nem váltakozott. Láza nem volt. A beteg önmagát soványnak tartotta, soványsága már zavarta, de minden igyekezete ellenére sem tudott testsúlygyarapodást elérni.

Távolabbi anamnéziséből kiemelhető, hogy 4 éve mk. térd-, könyök- és csuklóízületben gyulladásos folyamat zajlott, mely 1 hetes nem szteroid gyulladásgátló és izomlazító terápia után maradandó tünet nélkül gyógyult. Depressziós tünetek miatt, melyet 3 éve tartó pszichés stressznek tulajdonítottak, neurológus szakorvos fluoxetin hydrochlorid és alprazolam szedését javasolta. Felvételi statusából: kahexiás alkat (170 cm magas, 50 kg), sápadt bőr, mindkét boka körül mérsékelt ödéma emelhető ki. Mája 3 cm-rel meghaladta a jobb bordaívet, splenomegalia fizikálisan nem volt észlelhető, kóros nyirokcsomót nem tapintottunk.

A laboratóriumi eredményekből kiemeljük a mikrociter anémiát (hgb: 5,2 mmol/l; ht: 0,26; MCV: 63 fl), hipokalcémiát (Ca: 1,97 mmol/l), alacsony szérum vasat (Fe: 2,5 mikromol/l) és összfehérjét (öf: 45 g/l). A szérum amiláz értéke a normális alsó határa alatt volt (szérum amiláz: 96 U/l), protrombin INR mérsékelten emelkedett (protrombin INR: 1,2) értéket mutatott (*1. táblázat*). Táblázatunk a felvételi, valamint az antibiotikum terápia után 6 és 8 héttel mutatja a laboratóriumi eredményeket.

1. táblázat: Laboratóriumi vizsgálatok

	Felvételkor	6 hét után	8 hét után
We (mm/ó)	10		
fvs ($\times 10^9$/l)	6,9	10,9	8,5
hgb (mmol/l)	5,2	5,9	7,1
ht (l/l)	0,26	0,32	0,37
MCV (fl)	63	74	74
thr ($\times 10^9$/l)	300	604	346
reticulocyta	0,008	0,030	–
qualitatív vérkép	norm.	norm.	norm.
T. vizelet	norm.	norm.	norm.
Na (mmol/l)	130	140	140
K (mmol/l)	2,9	5	4,6
Ca (mmol/l)	1,97 (cs)*	2,37 (n)*	–
P (mmol/l)	1,03 (n)	2,03 (e)	1,28 (n)
Fe (mikromol/l)	2,5 (cs)	3,4 (cs)	4,7 (cs)
TVK (mikromol/l)	49,9 (n)	83,3 (e)	73,3 (n)
összfehérje (g/l)	45 (cs)	74 (n)	75 (n)
elfo (%):			
– albumin	57 (cs)	58,8 (n)	
– alfa-1-globulin	7,4 (e)	5,1 (e)	
– alfa-2-globulin	11,6 (e)	10,4 (n)	
– béta-globulin	10,6 (n)	12,5 (n)	
– gamma-globulin	13,4 (n)	13,2 (n)	
Immun elfo: (qualitatív)			
– IgG	norm.		
– IgA	norm.		
– IgM	csökkent		
se. amiláz (U/l)	96 (cs)	127	130
GOT, GPT, LDH, AP, GGT	norm.	norm.	norm.
KN (mmol/l)	3,3	4,3	–
se. kreatinin (µmol/l)	76	66	73
koleszterin (mmol/l)	2,5	4,5	3,8
triglicerid (mmol/l)	2,2 (e)	1,1 (n)	1,1 (n)
protr. INR:	1,2 (e)	–	–

* cs: csökkent; n: normálérték; e: emelkedett

A mikrociter anémia és fogyás felvetette malignus folyamat lehetőségét, amit azonban az elvégzett endoszkópos és egyéb képalkotó vizsgálatok nem igazoltak. Rektoszkópia, irrigoszkópia, vékonybél-passzázs negatív eredményt adott, gasztroszkópia gasztroduodenitiszt, a duodenumban apró polipokat, a nyelőcsőben mikozist írt le. Hasi ultrahang hepatoszplenomegáliát, epeköveket jelzett. A tumormarkerek (PSA, CEA, AFP, CA 19–9, SCC) negatívak voltak. A nyelőcső gombás fedettsége miatt felmerült immunhiányos állapot lehetősége is, ezért HIV antitest vizsgálatot végeztünk, negatív eredménnyel.

A fenti laboratóriumi eredmények ugyanakkor nem zárták ki más senyvesztő betegség vagy felszívódási zavar lehetőségét sem, utóbbit az elvégzett vércukorterhelés, keményítőterhelés és vasfelszívódás eredménye is alátámasztotta *(2. táblázat)*. Miután a vizsgálatok malignus folyamatot nem igazoltak, felszívódási zavar irányába folytattuk vizsgálatainkat. A vasterhelés során a szérum vas, a keményítőterhelés során a vércukorértékek stagnáló, alacsony szérumszinteket mutattak. D-xilóz teszt technikai okból nem volt kivitelezhető.

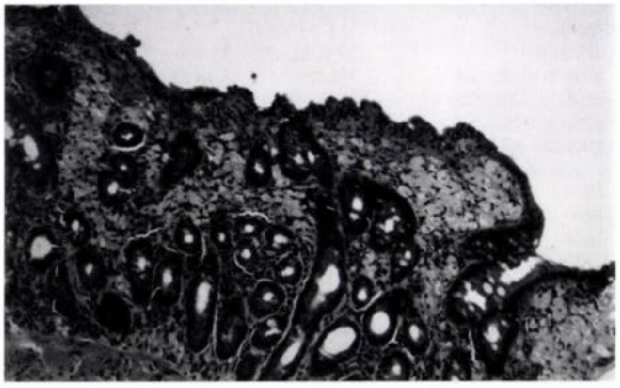
2. táblázat: Laboratóriumi vizsgálatok

vasfelszívódás (2 tbl. Sorbifer)	Fe (mikromol/l):	0 ó–2,5 2 ó–13,1 4 ó–5 12 ó–5 24 ó–3
OGTT vércukor: (mmol/l)	0 p–4,8 30 p–5 60 p–4,2 90 p–5,1 120 p–4,4	
keményítő terhelés	vércukor: (mmol/l)	0 p–4,6 30 p–4,5 60 p–4,5 90 p–4,2

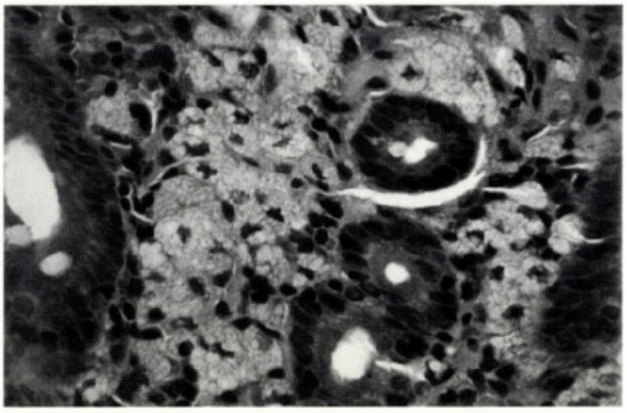
Féregpete és Giardia kimutatás negatív eredménnyel zárult. Vékonybél-biopszia történt, melynek szövettana diagnosztikus értékű volt. A duodenum nyálkahártyájában talált PAS pozitív granulumok Whipple-kórt igazoltak.

A vékonybél-biopszia szövettani leírása: a vékonybél-nyálkahártyában a mirigyek között kisebb-nagyobb gócokban nagyméretű, habos plazmájú sejtek látszanak, valamint jelentősen tágult nyirokutak. E makrofágok plazmája zsúfolásig telt PAS-pozitív szemcsékkel. Ziehl–Neelsen-festéssel saválló pálca jelenléte kizárható *(1., 2., 3. és 4. ábra)*.

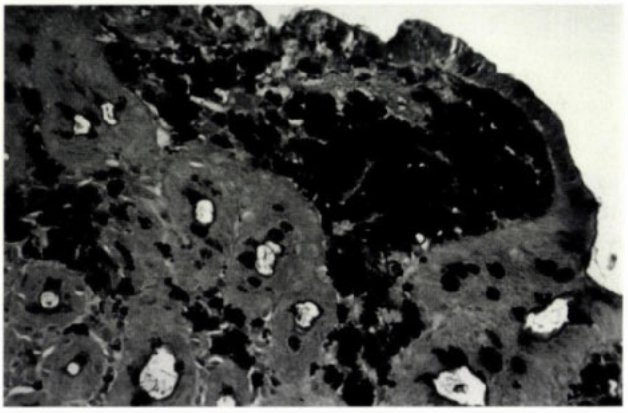
Ezt követően terápiás célból 2×500 mg cefuroxim, mjd 2×1 tbl. trimethoprim-sulphamethoxazol adását kezdtük meg. Betegünk 3 hét alatt 15 kg-ot hízott, majd a 3. hónapban visszanyerte korábbi 83 kg-os testsúlyát (33 kg hízás a felvételi testsúlyához képest), kóros laboratóriumi eredményei (anémia, hipokalémia, hipoproteinémia, protrombin INR) normalizálódtak *(1. táblázat)*, perifériás ödemája megszűnt, a mérsékelt hepatomegalia csökkenését nem észleltük a kontroll fizikális vizsgálat során.



1. ábra: Vékonybél-nyálkahártya HE. 100×. A tunica propriában nagyméretű makrofágok csoportjai látszanak



2. ábra: Vékonybél nyálkahártya HE. 400x. Nagyobb nagyítással a habos plazmájú makrofágok



3. ábra: Vékonybél nyálkahártya Alciánkék-PAS festés 200×. A makrofágokat kitöltő PAS-pozitív szemcsék

4. ábra: Vékonybél nyálkahártya HE. 200×. A tunica propriában a makrofágok között nagymértékben tágult nyirokutak találhatók

Megbeszélés

A Whipple-kór ritka megbetegedés, néhány esetet azonban már a hazai orvosi irodalomban is közöltek (2, 3, 8, 12). Túlnyomórészt (80%) férfiakon fordul elő (13). Kialakulásához két tényező szükséges, egy herediter en-

zimhiány és egy Gram-pozitív baktérium, a Tropheryma whippelii (9). E baktérium tokanyaga az enzimhiány következtében a makrofágok lizoszómáiba kerülve nem tud lebomlani, és a szövettani metszeteken jellegzetes képet adva PAS pozitív granulumok formájában jelenik meg. Ebből következik, hogy a betegség diagnózisa a szövettani képen alapul. A vékonybél-biopszia így elengedhetetlen feltétele a korrekt diagnózisnak (2, 4).

Maga a baktérium számos más szervben megtelepedhet, ezáltal igen változatos klinikai tüneteket produkálhat (1, 3). Ennek ellenére általában a gasztrointesztinális tünetek dominálnak (hasi fájdalom, hasmenés, puffadás). Ezt sok esetben láz és migráló ízületi panaszok előzik meg, ami elsősorban a nagyízületeket érinti, végleges ízületi deformitást nem okoz. Betegünknél a gasztrointesztinális tünetek enyhék voltak, de az ő esetében is 4 évvel korábban ízületi panaszok jelentkeztek, az előbb említett jellemzőkkel.

Gyakran a központi idegrendszer is megbetegszik, mely olyan neurológiai tünetekben nyilvánulhat meg, mint fejfájás, ataxia, demencia, görcsök (10). A fentiek mellett nyirokcsomó-megnagyobbodás és a bőr hiperpigmentációja jelentkezhet.

A mi esetünkben központi idegrendszeri tünetekkel nem kimondottan kellett számolni, hacsak a depressziót nem gondoljuk a Whipple-kór következményének. Letargiát mint kísérő tünetet már leírtak esetismertetés kapcsán (6).

A laboratóriumi eltérések megfelelnek malabszorpciónak. Kiemelhető a vas-, cukor- és keményítőterhelés kórosan lapos görbéje, amit mi is észleltünk.

Immunológiai szempontból lényeges és gyakran észlelhető a normális IgG és IgM mellett az IgA szint emelkedése, mely az immunrendszer aktív védekező működésének jele lehet. Betegünknél ez nem volt jellemző, sőt a szervezet legyengült védekező-képességét, az immunrendszer inkább csökkent válaszkészségét jelezte az immun elfo alacsonyabb IgM szintje, valamint a nyelőcső nyálkahártyájának mikózisa. Ez volt az oka a HIV antitest-szűrésnek is, ami negatív eredményt adott.

Mivel a betegséget végső soron egy atípusos Str. Haemolyticus okozza, a terápia is logikusan antibiotikum kell hogy legyen. A választott gyógyszer általában penicillin, tetracyclin, központi idegrendszeri érintettség esetén trimethoprim-sulphamethoxazol. Mi az utóbbi antibiotikum mellett döntöttünk, számolva azzal, hogy a depresszió összefügghet a Whipple-kórral. A fluoxetin hydrochlorid és alprazolam tbl. szedése nem oldotta meg ezeket a panaszokat, utóbb pedig elhagyásukat követően sem tért vissza a depresszió. A beteg állapotának javulása, szubjektív panaszmentesség esetén is az antibiotikum adását hosszabb ideig, több szerző által javasoltan legalább egy évig érdemes folytatni.

Relapszus sajnos évekkel a sikeres kezelés után is előfordulhat (7). A Whipple-kórral kapcsolatban érdekes felvetésnek számít a gasztrointesztinális lymphomával való kapcsolat, melyet az tesz indokolttá és elgondolkodtatóvá, hogy a BCL-2 génátrendeződés, melyet eddig csak a B-sejtes follicularis lymphomákban észleltek, a Whipple-kór aktív szakában is kimutatható. A remisszióba került betegen a fenti génátrendeződés már nem észlelhető (11). Sikeres kezelés és a baktérium eradikációja után az antigénstimulus megszűnik, a monoklonális B-sejt szaporulat nem mutatható ki. A fenti tény alátámasztaná az antigén által stimulált klonális proliferációt, mely malignus betegség kiindulópontja lehet, és egyben az antibiotikum kezelés hatékony szerepét ennek megelőzésében (6). Mindez tudjuk, hogy nem elképzelhetetlen, ha a Helicobacter pylori és a gasztrointesztinális lymphoma ok-okozati viszonyára gondolunk. Mit tapasztalnánk ezeknek a betegeknek a tartós követése során? Gyakoribb-e gasztrointesztinális lymphoma mint a normál populációban? Egy monoklonális B-sejt proliferáció meddig visszafordítható folyamat és mikortól feltartóztathatatlan a malignus átalakulás? Irodalmi adatokat ezzel kapcsolatban nem találtunk.

A korábban halálos Whipple-kór ma antibiotikummal gyógyítható. Esetünkkel egy, a kahexia hátterében előforduló ritka, könnyen elnézhető, de ugyanakkor jó gyógyulási eséllyel kecsegtető kórállapotra szeretnénk felhívni a figyelmet.

IRODALOM: 1. *Adler, C. H., Galette, S. L.:* Oculo facial-skeletel myorhytmia in Whipple disease: treatment with ceftriaxon. Ann. Intern. Med., 1990, *112*, 467–469. – 2. *Balázs M., Loczka B., Kovács I.:* A Whipple-kórról fény- és elektronmikroszkóppal diagnosztizált és kontrollált eset kapcsán. Orv. Hetil, 1979, *120*, 279–282. – 3. *Beró T., Mózsik Gy., Németh A. és mtsa:* Élőben diagnosztizált lipodystrophia intestinalis (Whipple-kór). Orv. Hetil., 1974, *115*, 1527–1529. – 4. *Ectors, N., Geboes, K., De Vos, R. és mtsa:* Whipple's disease: a histological, immunocytochemical and electronmicroscopic study os the immune response in the small intestinal mucosa. Histopathology., 1992, *21*, 1–12. 5. *Friedman, H. H.:* Tünetorientált diagnosztika. Springer, Budapest, 1993, 35–38. old. – 6. *Gillen, C. D., Coddington, R., Monteith, P. G. és mtsa:* Extraintestinal lymphoma in association with Whipple's disease. Gut, 1993, *34*, 1627–1629. – 7. *Keinath, R. D., Merrell, D. E., Vliestra, R. és mtsa:* Antibiotic treatment and relapse in Whipple's disease: long-term follow-up 88 patients. Gastroenterology, 1985, *88*, 1867–1873. – 8. *Náfrádi J., Mohácsi G.:* Whipple-kór. In: Klinikai betegbemutatások. Medicina Kiadó, Budapest, 1989, 145–160. old. – 9. *Relman, D. A., Schmidt, T. M., MacDermott, R. P. és mtsa:* Identification of the uncultured bacilus of Whipple's disease. N. Engl. J. Med., 1992, *327*, 293–301. – 10. *Schneider, P., Tratting, S., Kollenger, H. és mtsa:* MR of cerebral Whipple disease. AJNR., 1995, *16*, 1328–1329. – 11. *Thierry, F. és mtsai:* Detection of a Clonal BCL2 Gene Rearrangement in Tissues from a Patient with Whipple Disease. Ann Intern. Med., 1996, *124*, 738–740. – 12. *Varró, V., Várkonyi, T., Véghelyi, P.:* Absorption and malabsorption. Akadémiai Kiadó, 1989, 157–162. old. – 13. *Várkonyi T.:* A vékonybél ritkán előforduló betegségei. In: Varró: Gastroenterologia, Medicina Kiadó, Budapest, 1997, 228–321. old.

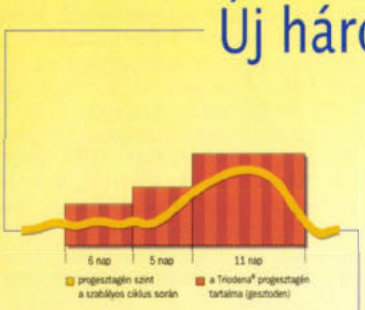
(Reichardt Judit dr., *Budapest*, Köves u. 2–4. 1204)

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

Lehet egy tabletta testhezállóbb?

Új háromfázisú, kevesebb hormonnal



Az új Triodena® közelebb jutott a természetes női ciklushoz, mint bármelyik tabletta. Kevesebb hormonnal, mégis biztosan követi a női ciklus fiziológiás hullámzását. A magyarázat: az egyedülálló kombináció, ami egyesíti a gesztoden, az új progesztagén értékes tulajdonságait és a háromfázisú adagolás előnyeit. Az eredmény egy nagyon megbízható tabletta: kitűnő cikluskontroll a rendkívül alacsony havi szteroidterhelés ellenére és kiváló mellékhatásprofil[1]. És ami a nőknek legfontosabb: több, mint harmincezer ciklus vizsgálata bizonyítja, hogy a testsúly gyakorlatilag változatlan maradt a Triodena® szedése során[2].

A Triodena® nem csak tartalmában más, mint a korábbi háromfázisú tabletták: a köralakú naptárcsomagolás megkönnyíti a Triodena® pontos használatát, így a kezdő tablettaszedők is biztonsággal alkalmazhatják.

Ezentúl megelégedne Ön a második legjobb megoldással?

Triodena®

Harmóniában a női ciklussal. gestoden / aethinyloestradiol

SCHERING

fogamzásgátlók

Biztonságban éjjel-nappal.

FHC-03.02.98

UO14H

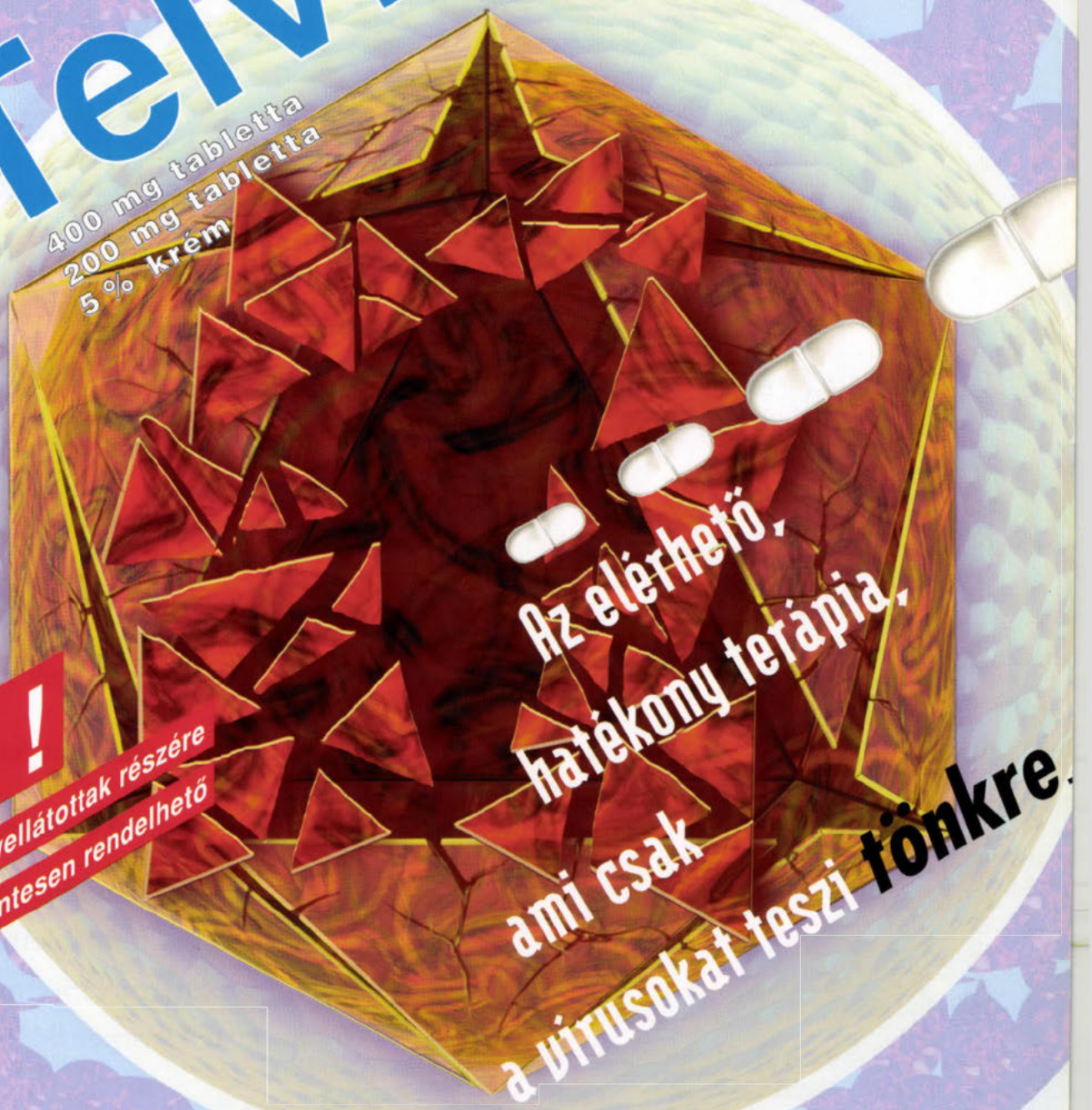
További információval készséggel állunk rendelkezésére: **Schering Kft.**, 1122 Budapest, Maros u. 19-21., tel.: 224-0630, fax: 224-0640

1. Rabe T. et.al.: Clinical update on triphasic gestodene Gynecol Endocrinol 7 (1993) Suppl. 25-31 2. Crosignani P. G. et al.: Multicenter clinical trials on triphasic gestodene In: Triphasic gestodene. A new approach to oral contraception, pp. 77-89. Ed: Genazzani, Skouby. The Parthenon Publishing Group Ltd. 1992.

Telviran®

aciklovir

400 mg tabletta
200 mg tabletta
5% krém



Az elérhető, hatékony terápia, ami csak a vírusokat teszi tönkre.

ÚJ!

Közgyógyellátottak részére térítésmentesen rendelhető

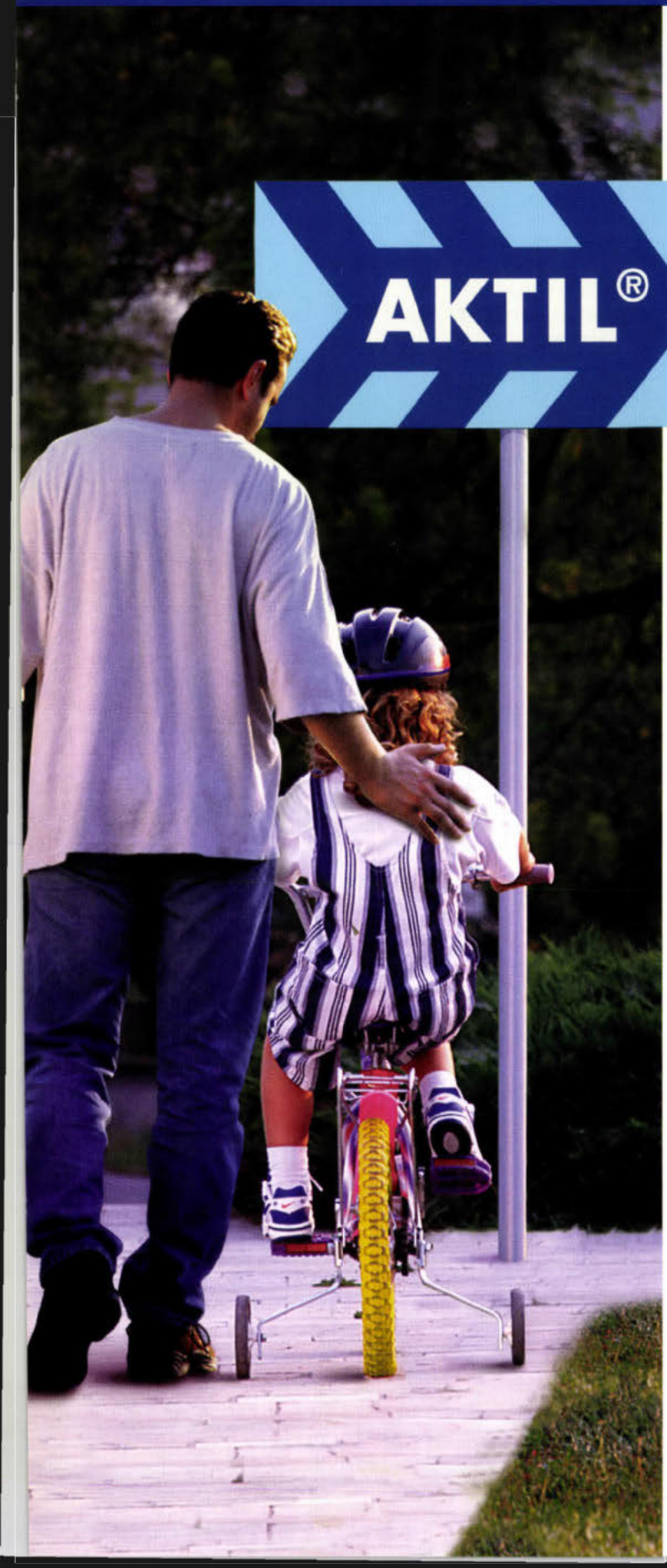
További információ

EGIS

EGIS Gyógyszergyár Rt.
Termék Osztály
tel :260-2282 fax: 265-2192

Kérjük olvassa el az alkalmazási előírást!

Forduljon jobbra...



az állapota

Amoxicillin + klavulánsa

AKTIL®

A jól bevált páro
kedvező áron!

Közgyógyellátottaknak
TÉRÍTÉSMENTES!

- felső- és alsólégúti fertőzése
- otitis media, sinusitis
- urogenitalis fertőzések
- bőr- és lágyrészek fertőzései
- gastrointestinalis fertőzések
- műtét utáni fertőzések

375 mg filmtabletta
625 mg filmtabletta
szuszpenzió 156 mg/5 ml
forte szuszpenzió 312 mg/5

AKTIL® klavulánsavval potencírozott amox

RICHTER GEDEON RT.

Orvostudományi Főosztály: 431-5780 • Orvoslátogató Hálózat: 431-4010

lek

Bővebb információért kérjük, olvassa el az alkalmazási előírás

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK

Allergológia

Az intranasalisan alkalmazott chlorhexidin anaphylaxiás keringésleállást okozó hatása. Chisholm, D. G., Calder, I., Peterson, D., Powell, M. (National Hospital for Neurology and Neurosurgery, London WC1N 3BG): BMJ, 1997, *315*, 785.

A chlorhexidin anaphylaxiát okozó hatásáról már több közlemény látott napvilágot. A legtöbb esetben bőrkiütés, bronchospasmus, tachycardia és enyhe vérnyomásesés volt észlelhető. A szerzők egy 53 éves férfi beteg esetét ismertetik, akinek acromegaliát okozó hypophysis adenoma transsphenoidalis resectiója során keringésleállás lépett fel. A keringésleállás az intranasalisan alkalmazott chlorhexidin kiváltotta anaphylaxiás shocknak bizonyult. A betegnek más betegsége nem volt, gyógyszer-túlérzékenységről nem tudott. A műtéti érzéstelenítés kezdetben eseménytelen volt, majd a nyálkahártyákat chlorhexidin gluconat 0,05%-os vizes oldatával mosták le. Röviddel a műtét kezdete után a beteg vérnyomása 30/15 Hgmm-re esett, pulzusszáma 70/min volt. Fiziológiás só infusiót, ephedrint, majd adrenalint (5 mg iv.) adtak, eredmény nélkül. A műtétet felfüggesztették, a beteg további 3 mg adrenalint kapott, kamrafibrilláció miatt 3 alkalommal volt szükség defibrillációra. Az intenzív osztályon folytatták az adrenalin infusiót, a tubust 20 órával később távolították el. A beteg életét sikerült megmenteni. Idegrendszeri vagy szívkárosodás nem maradt vissza. Bronchospasmus, erythema vagy oedema sem kezdetben, sem később nem volt észlelhető. A beteg az események után visszaemlékezett arra, hogy egy évvel korábban fogászati beavatkozás során az ínyre kent 1%-os chlorhexidin tartalmú kenőcs után arcán foltos vörös bőrkiütések jelentek meg. Az ennek alapján elvégzett prick és hisztamin felszabadulási teszt erősen pozitív eredményt adott chlorhexidinre, de az anaesthesia során alkalmazott anyagokra negatív volt. Nagy-Britanniában a Committee on Safety of Medicines 182 jelentést kapott chlorhexidint tartalmazó gyógyszerkészítményekkel kapcsolatban. A legtöbb esetben a bőrre és a nyálkahártyákra korlátozódnak a tünetek, heveny keringésleállást csak egy esetben észleltek. Japánban 1967 és 1989 között 15 esetet jelentettek, ebből 13 csak nyálkahártya tünetekkel járt. 1984-ben itt meg akarták tiltani a chlorhexidin nyálkahártyákra való alkalmazását. A jelen esetben alkalmazott oldat alkalmazási előírásában, bár szerepelt az, hogy kerüljük az aggyal, szemmel, agyhártyákkal, középfüllel való contactust, de nem volt olyan figyelmeztetés, hogy tilos a nyálkahártyákra alkalmazni. Az eset felhívja a figyelmet arra, hogy a chlorhexidin által kiváltott allergiás reakciók életveszélyesek lehetnek és újra aláhúzza a részletes, gyógyszerszedésre és alkalmazásra vonatkozó anamnesis felvételének fontosságát.

ifj. Kalabay László dr.

Az asthma természetes lefolyásával kapcsolatos cellularis és mediátor alapok. Holgate, S. (University Medicine, Level, D., Centre Block, Southampton General Hospital, Southampton SO16 CYD, Anglia): Lancet, 1997, *350* (suppl. II), 5.

A közlemény igen tömör összefoglalás az asthma eredetéről, az atópia génjelöltjeiről, az asthmában zajló légúti gyulladás vezényléséről, a szöveti károsodásról szóló legújabb ismeretek prevencióban való alkalmazásáról.

Az asthma és atópia öröklődése 40–60% körüli. Az atópia megléte az asthma rizikóját 10–20-szorosra növeli. Számos lehetséges génkapcsolatot mutattak ki asthmában, így pl. a béta2 adrenoceptor és az interleukin-4 (IL-4), valamint a tumor nekrózis faktor α-t (TNFα) szervező régiók polimorfizmusa megnövekedett betegségsúlyossággal párosul. A genetikai vizsgálatok komplexitása, a részt vevő többszörös gének és interakciók vizsgálati eredményeinek értékét csökkenti a tesztek bizonyító erejének a hiánya.

Előrelépést nagyszámú család vizsgálatától, a kórkép-fenotipizálás módszerének javításától, sűrűbb génterképezéstől és jobb adatelemzéstől várhatunk.

Bár fontosak az öröklött gének, a környezeti tényezők szelektálják döntően az asthmás fenotípust. Egyre nyilvánvalóbbnak tűnik, hogy az atópiás és valószínűleg az asthmás fenotípus is az élet korai szakaszában, még a megszületés előtt kezdődik. A hörgőmosással végzett vizsgálatok kimutatták, hogy atópiás, visszatérő sípolás tüneteit mutató gyermekeknél már 3 éves korban kimutatható a hízósejt- és eozinofilszaporulat. A vírusfertőzések indukálta asthmatikus hörghurut tüneteit mutatók – a dominánó neutrofilek alapján – 5 éves korra világosan elkülönülnek az asthmásoktól. Születéskor és ezt követően 11 éves életkorig az atópiás gyemekek perifériás vérének specifikus ingerekre adott mononukleáris válasza, az interferon-gamma (IFNγ) képzési kapacitás csökkent, ez pedig a TH-2 válasszal és az allergiás fenotípussal kapcsolatos citokin-felülszabályozást okoz. Ennek a defektusnak a molekuláris alapja nem ismert.

Számos vizsgálat beszámolt arról, hogy atópiás anyák bébijeinek köldökzsinórvéréből izolált T-lymphocyták már képesek arra, hogy az allergénekre, így aeroallergénekre is reagáljanak. Ezek a vizsgálatok azt sugallják, hogy az anyát ért antigének kis mennyiségei is átjuthatnak a magzatba a placentán át, ez a mechanizmus a terhesség 22–24 hetétől kezdetét veszi. Az anya ily módon programozhatja magzatát, és ez felelhet az allergiás és asthmaprevalencia növekedéséért. Ezt látszanak igazolni még az anya terhesség alatti dohányzásával, az utód allergiájának inkább az anyai, mint az apai allergiával való kapcsolatával, a táplálтsági index egyik mutatójának – a fejkörfogatnak – a prevalenciaadatok változásával való pozitív összefüggése.

Úgy tűnik, hogy az élő magzatban az immunrendszer a TH-2 válaszra hajlamos, a placenta és az amnion IL-4 és IL-10 termelése eredményeként. Az asthmára és a társuló allergiás betegségekre való hajlam az immunrendszer ezen ágát „kilövő" IL-12 és/vagy IFNγ működés defektusa lenne.

A vizsgálatok azt mutatják, hogy az élet első 3 éve különösen kritikus időszak, amikor is a környezeti események befolyásolhatják az asthmás

fenotípus fejlődését. Vannak adatok arra nézve, hogy pl. az élet első évében átvészelt kanyaró (és más légúti vírusfertőzés is) asthmával szembeni védelmet jelenthet és ez magyarázhatja a szocioökonómiai státus és az allergia közötti fordított viszonyt, fejlődő országok várostól vidék felé csökkenő asthmagradiensét, valamint Nyugat- és Kelet-Európa prevalenciaadatai között észlelt lényegi különbségeket, melyek a genetikailag azonos populációban a II. világháború szeparációját követően jelentek meg.

A gyakori infectio a korai csecsemőkorban magas IL-12, IL-18 és IFNγ temelést követően a TH-2 válasz és az allergénnel szembeni szenzibilizáció visszaszorításához vezet. A higiénés hipotézis (a korai élet csökkenő infekcióival szaporodó asthma) mellett szólnak a következő érvek: az antibiotikumok túlzott használata megváltoztathatja a bakteriális flórát és csökkenti a mucosalis TH-1 választ, az egyéves japán gyermekeknél észlelt erős inverz asszociáció az asthma kifejlődése és a bőr BCG-s válasza között. Bizonyos adatok szerint viszont az RSV-fertőzés képes a TH-2 választ növelni arra érzékeny betegeken.

Vírusinfectio indukálta asthma exacerbációnál valószínűnek tűnik, hogy az eozinofil mediálta gyulladás növekszik, mely részben az IFNα és IFNγ termelés következménye lehet, az IL-3, IL-5 és granulocyta–macrophag-kolónia stimuláló faktorral együtt, ezek megnövelhetik az eozinofil túlélést. Mikroorganizmusok, mint az adenovírusok, mycoplasma és chlamydia szintén táplálhatják a krónikus gyulladásos folyamatot.

Az ételallergénekkel (ovalbumin és béta-laktoglobulin) való korai szenzibilizálódás ekcémával társul. Az atópia ezen manifesztációja rendszerint csökken 3–5 éves kor után, az antigénspecifikus és nem specifikus tolerancia megszerzésével, mely a TH-1-es válasz konszolidációjához vezet.

A légúti gyulladás lezajlásának mediátor szintű tárgyalása után az allergén indukálta szenzibilizációt követő krónikus légúti gyulladást majd az ún. intrinsic, nem allergiás asthmát tárgyalja. A hörgőmosások csaknem azonos citokin képet mutatnak intrinsic és extrinsic asthmában. Az intrinsic formában lokális IgE szenzibilizációt feltételeznek, s így a kórkép kiváltásához és fenntartásához szükséges stimulus szerepe lokálisan lenne. A kémiai mediátorok vizsgálata igazolta, hogy a hízósejteknek és eozinofileknak nagy szerepük van az asthma kiváltásában.

Asthmában a hízósejt-populáció, mely nagyrészt mucosalis típusú, nem kötőszöveti, szorosan az epitheliumban van, valószínű, hogy az inhalált allergénekért felel. A hízósejt-aktiváció gyors bronchoconstrictióhoz vezet, hisztamin, prostaglandin D, leukotrien C, D, E akció útján. Nő a mikrovasculatura permeabilitása, növekszik a légúti simaizom válaszadó képessége és neutrofil, valamint eozinofil odaáramlás indul meg. A hízósejt-aktiváció pedig preformált és újonnan képzett citokinek (IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13, GM-CSF és TNFα) felszabadulásához vezet. Az allergén expozíció utáni elnyújtott válaszért tehetők felelőssé ezek a mediátorok. Adhéziós molekulák segítségével a leukocyták jellegzetes mozgása következik be az epithelen. 2–3 órával az allergénexpozíció után TNFα szabadul fel a hízósejtekből, és ez további adhéziós molekulák [E selectin, intercelluláris adhéziós molekula 1 (ICAM-1) és vascularis adhéziós molekula, VCAM-1] endothel expressziójához vezet. Ezek hatására a leukocyták szorosan odatapadnak és transendothelialisan migrálnak.

Az eozinofilek migrációja és az ún. primingja, valamint elnyújtott túlélése a IL-5 és GM-CSF funkciókhoz kötött, míg a kemoattraktánsok más csoportja, így a RANTES (regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted) a monocyta kemotaktikus fehérje 3, eotaxin és IL-8 a leukocyta a légút falán át történő migráció irányításáért felelnek. Ezeket nemcsak a hízósejtek termelik, hanem pl. az epithel-, endothel-, simaizomsejtek s valószínű, hogy interakció van az allergiás gyulladást triggerelő tényezők és a gyulladást fenntartó tényezők között.

A szöveti károsodás más krónikus betegségekhez hasonlóan létrejöhet asthmában is. A nem megfelelő kezelés mellett irreverzíbilis komponens jelenhet meg. A bronchialis epithel törékennyé válik és elveszti védő tulajdonságait. Krónikus asthmában az epithelialis CD-44 isoform expresszálódik, az epithel átalakul, a bioaktív molekulák széles skáláját termeli, pl. citokineket, növekedési faktorokat, indukálható nitrogén-oxid szintetázt, ciklooxigenáz-2-t, citoplazmatikus foszfolipáz A2-t. Az arginin gazdag eozinofil granula fehérjéken kívül az asthmában a metalloendoproteázok (MMPs) is fontos szerepet játszanak az epithelgyulladásban, feldarabolva az adhéziós molekulákat, melyek az epithel integritását tartják fenn. Az epithelialis basal membrán proteolitikus destrukciójával, a strukturálisan megváltozott légutakkal kell számolni krónikus betegség esetén. Az allergéntől független T-sejt-expanzió szintén hozzájárul a krónikussá váláshoz. A bronchusepithel-károsodás további következménye a vírusreceptorok, mint az ICAM-1 felülszabályozása, mely a légutakat még érzékenyebbé teszi a légúti vírusinvázióval szemben. Az asthma exacerbációk több mint 80%-áért légúti vírusok felelősek gyermek- és felnőttkorban egyaránt.

A folyamatok ismeretében a *primer prevenciónak* nagy jelentősége van, mivel az asthma kezdetei a korai életszakaszra vezethetők vissza. A magas rizikójú családokban az allergénkerülés (terhesség alatt is), a TH-1 válasz elősegítése (mikrobiális vaccinatióval kritikus időben, amikor a mucosalis immunrendszer az allergének hatására TH-2 profilúra fordulna) és a farmakológiai eljárások, melyek lehetséges módon kivédik az IgE-re „kapcsolást" (kromoglikát, nedokromil), csökkentik a dendritikus sejtek és T-sejt szignált (inhalált corticosteroidok), vagy az adhéziós molekulák, így az ICAM-1 expresszióját (néhány antihisztamin) mérséklik.

Az enyhe gyulladást a kromonszerű anyagok mérsékelhetik, úgy, hogy gátolják a chloridcsatornákat, ezekről úgy tartják, hogy gátolják a hízósejteket, eozinofileket, az afferens idegi és epithelialis sejtfunkciókat. A súlyosabb gyulladás lokális szteroidokra reagál, ezek a citokinképzést gátolják és gátolják a citokin indukálta gén expressziót, így az endothelinét, ciklooxigenáz-2-ét, citoplazmás foszfolipáz A-t és indukálható nitrogén-oxid szintetázt. Nem szteroid vagy szteroid antiinflammációs kezelés választása esetén az asthmakezelés a korai és hatásos kezelésen nyugszik, mielőtt a légúti átépülésre sor kerülne, és végérvényesen megváltoznának a légúti funkciók. A kórkép pathogenezisének

ismerete az asthma diagnosztikai és therapiás stratégiáiban lényeges szerepet játszik azzal, hogy informál és biztosítja a bizonyítékokon alapuló therapiás ajánlások kifejlesztését.

Mezei Györgyi dr.

Diabetológia

A nem insulindependens diabetes mellitus gyógyszeres kezelése az 1990-es években. Elért eredmények és a jövőkép. Scheen, A. J. [Dept. of Med. CHU Sart Tilma (B35), B-4000 Liege 1, Belgium]: Drugs, 1997, *54*, 355.

A nem insulindependes diabetes mellitus (NIDDM, 2. típusú diabetes) heterogén megbetegedés, melyben az insulin elválasztás és hatás defektusa és ennek dinamikus kölcsönhatása áll fenn. Napjainkra kikristályosodtak azok az irányelvek, amelyek alapján a glycaemiás regulatiót 4 szerrel, de más mechanizmussal tudjuk elérni. A *sulfonylurea*, a *biguanid* készítmények, az *α-glucosidase-gátlók* és az *insulin* segítségével külön-külön vagy egymással kombinálva tudjuk a nem insulindependens cukorbetegek szénhidrát-anyagcseréjét karbantartani.

A régi és az újabban használatos gyors hatású *sulfonylurea-készítmények* az insulinelválasztást stimulálják, legfőbb nem kívánt hatásuk a hypoglycaemia (elsősorban idősekben), valamint a súlygyarapodás. A cardiovascularis rendszerre gyakorolt ártalmas hatásuk manapság megdőltnek látszik.

A *metformin* szerek javítják az insulinsensitivitast és újabb adatok szerint növelik a GLUT4 glucose transporterek számát, elhízottak súlyát csökkentik és a magas triglyceridértéket, a csökkent HDL és a magas plasminogen activator inhibitorszintet kedvezően befolyásolják, különösen hasra lokalizált elhízás esetén. A mellékhatások közül a tápcsatornai tünetek kivédésére a szer progressiv adását javasolják (500–850 mg/nap adagtól 1500–1700 mg-ig). A ritkán előforduló tejsavacidosis veszélye miatt időseken, előrehaladott máj- és vesebetegeken nem adjuk.

Az *acarbose* a vékonybélben gátolja a komplex szénhidrátok monosaccharidokká való lebontását, nem okoz hypoglycaemiát és igen alkalmas tápcsatornai kezdeti panaszok ellenére is NIDDM betegek bármely addigi terápiájának stabilizálására.

Az *insulint* legtöbbször tablettás kezelésekre már resistens esetekben alkalmazzák, újabban azonban egyre gyakrabban első szerként is. A nem kívánt hatások közül elsősorban a súlygyarapodás emelendő ki, hypoglycaemia nem annyira gyakori, mint az 1. típusú diabetesben.

A felsorolt szereket *egymással kombinálva* is lehet adni, sőt újabban vannak olyan adatok is, amelyek 3-as kombinációról szólnak (esti NPH insulin, napi 3-szor 5 mg glipizid és 2 × 850 mg metformin).

Az ún. *kiegészítő szerek* közül elsősorban az elhízást befolyásoló szerek előnyös hatását emelik ki, ezek közül a dexfenfluramin (pulmonalis hypertonia és szívbillentyű-elváltozások miatt 1997 őszétől kivonták a forgalomból) volt a legismertebb, mellette a hypolipidaemiát okozó benfluorex, valamint a serotonin re-uptake-ot gátló sibutramin tartozik manapság az ismertebbek közé.

Mindezen szerek mellett egyre nagyobb teret kapnak olyan új készítmények is, amelyek az *insulin elválasztását stimulálják*. Ezek közül a sulfonylurea *glimepirid* (napi egyszeri adással), a nem sulfonylurea *repaglinid* (a tápcsatornából gyorsan felszívódik és veseérintettek kezelésében is használható), az α_2 *adrenerg antagonisták* (hatásukban a sulfonylureákhoz hasonló szerek), továbbá a *glucagon-like peptid-1* jönnek szóba. Ez utóbbinak hátránya az igen rövid hatása és a parenterális adás.

Egyre többet hallani az *insulin resistentiát redukáló szerekről* is. Ezek közé tartoznak a *thiazolidinedion*-szerek, melyek növelik az insulin hatását és elősegítik a glucose felhasználását a periférián. Legismertebb közülük a troglitazon, melyet különösen elhízott NIDDM betegekben célszerű alkalmazni napi 2 × 200 mg-os adagban (akár önmagában, akár kombináltan). Itt említhetők a *lipid-interferáló szerek*, melyek a nikotinsavhoz hasonló készítmények – pl. etomoxir –, ezek a szabad zsírsavak koncentrációjának redukálásával hatnak. A *glucagon antagonisták* ugyanitt említhetők, szerepük inkább csak a jövőben várható. Insulinomimeticus tulajdonságai vannak a *vanadium* vegyületeknek, közülük a szájon át adható vancyl-sulphat napi 2 × 50 mg adagban javítja a máj és a perifériás insulin sensitivitast és elhízott insulin resistens NIDDM betegekben csökkenteni képes az éhomi plasma glucoseszintet. Gastrointestinalis mellékhatások a terápia kezdetén fordulnak elő inkább. Tartós használatukról még nincsenek egyértelmű adatok. Az *anti-tumor necrosis faktor* (TNFα) egyelőre még csak rágcsálókban mutatott kedvező hatást az insulin sensitivitasra és a glucose homeostasisra, a human vizsgálatok eredményei még csak ezután várhatók.

A szénhidrát-felszívódást lassító szerek közül a gyomor ürülésének lassításával is ható *miglitol* (1-deoxynojirimycin-derivátum) napi 3 × 50 mg-os adagban jó kiegészítő terápia lehet diétával és maximális sulfonylureával már tökéletes egyensúlyban nem tartható diabeteseseken.

Az *amylin analógok* most vannak felfutóban, együtt secretálódnak a pancreas β-sejtjeiből az insulinnal, fő hatásuk a gyomor kiürítésének csökkentésében van. A subcutan adható *pramlintid* redukálja a táplálkozást követő glucose növekedést. Mellékhatása tápcsatornai, elsősorban nausea.

A számos és röviden ismertetett különböző hatású szernek az lenne elsősorban a szerepe, hogy elősegítse a szénhidrát-anyagcsere stabilitását, és a jövőben feltehetően az eddig is használatos standard antidiabetikus szerek kombinációjaként lehet velük számolni. A közlemény értékét növeli a 144 irodalmi adat.

Iványi János dr.

Kettes típusú cukorbetegség gondozása. Megérik az előnyök a költségeket? Colwell, J. A. (Clinical Sciences Building E210K, Medical University of South Carolina, Charleston SC 29425 USA): JAMA, 1997, *278*, 1700.

A szerkesztőségi közlemény, Hayward és munkatársainak a folyóirat azonos számában közölt dolgozatával kapcsolatban hangsúlyozza, hogy nem tekinthető egyszerűen felesleges kiadásnak, ha a háziorvosok a nem kielégítő egyensúlyban lévő cukorbetegeket inzulinra állítják át. Az átállás

még akkor sem felesleges, ha nem idéz elő teljes javulást és megszaporodik az orvosi látogatások, laboratóriumi vizsgálatok és otthoni vércukor önellenőrzések száma. Egyrészt azért, mert Haywardék közleménye is igazolja, hogy a háziorvosi gyakorlatban is biztonságosan és – különösen a kifejezetten rosszul beállított esetekben – eredményesen alkalmazható az inzulinra történő átállás. Másrészt, mert a Hayward-vizsgált befejezése óta már elterjedt az inzulin és tabletta, illetve az eltérő hatásmechanizmusú orális szerek együttes alkalmazása, amelyekkel biztonságosabban és hatásosabban állíthatjuk be a betegeket. Napjainkban tehát a betegség korai időszakában megkezdett, bölcs, az életkorhoz, a hypoglycaemiák, illetve a szív- vagy éreltérések előfordulásához igazodó kezeléssel elkerülhetőek a cukorbetegség késői szövődményei. A kezelés kiegészülhet a kockázati tényezők céltudatos mérséklésével, a hypertonia, a dohányzás, a lipideltérés, az albuminuria és a véralvadékonysági állapot korai kezelésével.

Colwell szerint a cukorbetegséggel kapcsolatba került embereket leginkább négy kérdés foglalkoztatja a „Diabetes Control and Complication Trial" eredményeinek közzététele óta. Ezek és a jelenleg adható válaszok az alábbiak:

1. Vajon az egyes típusú cukorbetegeken tapasztalt eredmények érvényesek-e a kettes típusú cukorbetegekre is? Számos vizsgálat ellenére még nem jelent meg olyan megfigyelésében és kiértékelésében lezárt tanulmány, amely a kérdést pozitív értelemben megválaszolta volna. Egyre szaporodik azonban azoknak a részmegfigyeléseknek a száma, amelyek arra utalnak, hogy az intenzív inzulin kezelés kettes típusú cukorbetegségben is lassítja a retinopathia, nephropahia és neuropathia kialakulását.

2. A HbA_{1c} melyik értékétől kell az orvosnak cselekednie, és melyik érték az elérendő cél? Az Amerikai Diabetes Társaság 8% feletti HbA_{1c} érték esetében javasol változtatást kezelési útmutatójában, és 7% vagy az alatti HbA_{1c} értéket jelöl meg elérendő célnak.

3. Milyen kihatása van az inzulin kezelésre történő szélesebb körű áttérésnek az egészségügyi kiadásokra? Köztudott, hogy az Egyesült Államokban 15 milliónál több cukorbeteg van. Amerikai Diabetes Társaság útmutatója szerinti kezelés jelentősen megnövelné az egészségügy költségeit, mivel mintegy 7–8 millió cukorbeteg kezelése nem kielégítő az útmutató szerint.

4. Biztonságosan alkalmazható-e az inzulin kezelés a kettes típusú cukorbetegek többségében a háziorvosi gyakorlatban? Hayward és munkatársainak a cikke igenlő választ ad a kérdésre. Különösen a 13% vagy afeletti HbA_{1c} érték esetén, vagyis az igen rosszul beállított esetekben. A magas kockázatú, nagymértékben motivált és kielégítően oktatott betegek esetében alacsonyabb, 8–9% feletti HbA_{1c} érték esetén is eredményes és kifizetődő lehet az áttérés inzulinra. A késői szövődmények elkerülésével ugyanis a többletköltség megtérülni látszik.

Pogátsa Gábor dr.

Inzulinkezelés megkezdése kettes típusú cukorbetegségben. Hatásosság, szövődmények, források felhasználása. Hayward, R. A., Mannig, W. G., Kaplan, S. H. és mtsai (Veterans Affairs Health Services Research and Development Service Field Program, PO Box 130170. Ann. Arbor. MI 4813–0170 USA): JAMA, 1997, *278*, 1663.

A tudományos felmérések eredményei nem tükrözik hűen a mindennapi élet valóságát. Egyrészt, mert – a protokollnak megfelelően – az egészségügyi személyzet és a betegek gyakrabban és pontosabban végzik tevékenységüket, mint ahogyan a mindennapi életben a kezelés történik. Másrészt a tanulmányok anyagi támogatását nem az egészségügy fedezi. A felmérések szerint az Egyesült Államok 7–7,5 millió kettes típusú cukorbetegének mintegy 30–40%-a szorulna inzulinra. Ilyen tömeget érintő kezelési változtatásnak azonban nagyfokú anyagi kihatása lehet. Ezért a szerzők az Államok északnyugati területén, háziorvos által kellően nem kezelt, 8668 kettes típusú cukorbetegen, keresztezett vizsgálatokban összehasonlították az inzulinra történő átállást és az addigi kezelést, 1990–1993 között. Megvizsgálták, hogy az áttérés inzulinkezelésre mennyivel jelent több ellenőrző vizsgálatot és mennyi annak anyagi kihatása. Az elemzést külön elvégezték azon az 1738 betegen is, akik együttműködése kitűnt a többiek közül.

1993 végére a vizsgált betegek 17%-a pusztán étrendi, 49%-a tablettás és 34%-a inzulinkezelésben részesült. Az inzulinnal kezeltek 27%-a egyszer, 66%-a kétszer és 7%-a háromszor kapta naponta a készítményt. A betegeknek csak 20%-a szorult naponta 30 egységnél kevesebb inzulinra. Az inzulin átlagos napi adagja 55 ± 35 egység volt. A tablettával kezelt betegek 81%-a, az inzulinnal kezeltek 74%-a vallotta, hogy pontosan, előírás szerint gyógyszereli magát.

Inzulinra áttérve a HbA_{1c} érték az első évben mintegy 1%-kal 9,3-ról 8,4%-ra csökkent átlagosan, utána számottevően nem változott. A legrosszabbul beállított esetekben észlelték a legnagyobb javulást. Így a 13% körüli HbA_{1c} értékkel rendelkező betegekben a csökkenés háromszor nagyobb volt, mint a 9% körüli értékkel rendelkezőkben. A pusztán étrenddel kezelt betegek 18%-ában, a tablettával kezeltek 43%-ában és az inzulinnal kezeltek 60%-ában maradt a HbA_{1c} érték 8% felett 1993 végére, sőt az előbbiek 5, 13 és 15%-ában 10% felett maradt. Az egyes háziorvosok kezelésének eredményességében nem lehetett különbséget kimutatni. Komolyabb hypoglycaemiás rosszullét alig fordult elő a megfigyelés ideje alatt és nem mutatkozott lényeges különbség az egyes kezelési módok között.

A kezelési költségek a betegség súlyosságától függetlenül magasabbak voltak az inzulinnal, mint a tablettával kezeltek esetében. A kor, nem, faj, szociális és gazdasági helyzet, betegségtartam és a szövődmények súlyossága szerinti egyeztetés után az inzulinnal kezeltek évente átlag mintegy 2,4-szer gyakrabban keresték fel a háziorvost és 300-szor gyakrabban végeztek otthoni vércukor-meghatározást, mint a tablettával kezeltek. Kórházi tartózkodás vagy egyéb vonatkozásban nem volt közöttük számottevő különbség. A betegenkénti évi laboratóriumi költség a pusztán étrenddel kezeltek esetében mintegy 60, a tablettával kezeltek esetében mintegy 112 és az inzulinnal kezelteknél 245–327 USD-t jelentett.

Az inzulinkezelésre áttérés tehát a háziorvosi gyakorlatban is javulást

hozott az anyagcsere-vezetésben, különösen a tartósan elégtelenül beállított esetekben, továbbá nem fordult elő gyakrabban hypoglycaemiás roszszullét. A talált eredményt a szerzők összehasonlították az irodalomban szereplő korábbi klinikai vizsgálatok egyes csoportjainak eredményeivel. A szerzők által végzett felmérés eredménye jobb volt, mint a klinikai vizsgálatok egyes csoportjainak átlaga, de feleakkora volt csak, mint a klinikai vizsgálatok legjobb csoportjának az eredménye és nem érte el az Amerikai Diabetes Társaság által megkívánt 8% alatti HbA_{1c} értéket. A 1738 betegen külön elvégzett elemzés a fentiekkel azonos eredményt mutatott.

A kísérletes klinikai vizsgálatok jobb eredményének okát a jelen megfigyelésből nem lehet egyértelműen megválaszolni. Mindenesetre a nagyfokban motivált, jobban oktatott és többször ellenőrzött betegek aránya közismerten nagyobb a kísérletes klinikai vizsgálatokban, mint a mindennapi életben. Nem ritka ezekben a vizsgálatokban a heti telefonkapcsolat és rendszeres havi találkozás az orvossal. A szerzők megfigyelése is arra utal, hogy az anyagcsere-állapot 8% alatti HbA_{1c} értékre csökkentése csak nagyfokban motivált, jobban oktatott és többször ellenőrzött betegeknél lehetséges. Évente 2–4 orvosi találkozással ezt az eredményt nem lehet elérni.

Ma már tovább javíthatnak a cukorbetegek helyzetén a fenti vizsgálatok idején még el nem terjedt kezelési módok, például sulphanylurea kezelés kombinálása inzulinnal. Jobb anyagcsere-vezetés érhető el új kezelési stratégia kidolgozásával is, például telefonkapcsolatok kiépítésével vagy gyakorlati útmutatók, információs rendszerek kidolgozásával.

Külön gondot jelent azonban azoknak a betegeknek a kezelése, akik a bevezetett sulphanylurea vagy inzulin kezelés ellenére súlyosan kiegyensúlyozatlan anyagcserehelyzetben maradnak. Számuk a jelen megfigyelés szerint nem kevés, 13, illetve 15 %!

Az eredmények értékelésekor figyelembe kell venni, hogy a vizsgáltak többsége az amerikai átlagtól eltérő, európai származású, egészségügyi tekintetben biztosított, általában nem szegény és nem szerepeltek közöttük a háziorvosok által súlyosnak ítélt esetek.

Ami az egészségügyi költségeket illeti, a vizsgálatból egyértelműen kitűnik, hogy az áttérés az inzulinkezelésre nemcsak átmeneti, hanem tartós kezelési, illetve ellenőrzési költségnövekedést jelent. Több millió ember Újvilág-szerte évi néhány száz dolláros költségnövekedése nem elhanyagolható kérdés. Figyelembe véve azonban a kiegyensúlyozott anyagcsere-állapot jó hatását a késői szövődmények elkerülésére, ez a többletköltség megtérülni látszik, különösen az igen rosszul beállított esetekben. Más a helyzet, amikor a HbA_{1c} értéke 8% és 10% között van és az anyagcsere-állapot javulását, illetve az általa előidézett késői szövődmények elkerülését illetően nem várható jelentős eredmény az inzulinra történő áttéréstől. A késői szövődmények szempontjából magas kockázatú, valamint a nagymértéken motivált betegek esetében azonban ezeknél az egyéneknél is eredményes és kifizetődő lehet az áttérés inzulinra.

Pogátsa Gábor dr.

GLP-1 tabletta hatása 2. típusú diabetesben éhomi és postprandialis körülmények között. Gutniak, M. K. és mtsai (Villingby Med. Center. Hässelby Strandv. 26, 165 65 Hässelby, Sweden): Diabetes Care, 1997, *20*, 1874.

A glucagon-like peptid-1 endogen insulinotrop hatását parenteralis formában már bizonyították. Az is kiderült, hogy a sulfonylurea-készítményekkel szemben hypoglycaemisáló hatása glucose dependens. A glucagonszintet supprimálja, a gyomor ürülését gátolja. Ezek a vizsgálatok intravénás infusio vagy subcutan injectio segítségével történtek.

A jelenlegi közlemény szerzői buccalisan alkalmazott tabletta segítségével ellenőrizték, hogy a tabletta ugyanolyan hatásos-e, mint a parenteralis bevitel során. A buccalisan elhelyezett (esetleg protézishez rögzítve) tabletta 119 nmol hatóanyagot tartalmaz és tíz 2 típusú diabetesesen próbálták ki, átlagosan 65 éves betegeken. Egy beteg panaszkodott a tabletta felhelyezése után 10 perccel hányingerről, álmosságról és tachycardiáról, a többi beteg mellékhatás nélkül tűrte a tablettát, amelyet felhelyezés után 4,5 óra múlva távolítottak el. Az alkalmazás során 2 fázist vizsgáltak. Az elsőben a beteg nem vett magához táplálékot, amíg a tabletta bent volt a szájában, a második fázisban a tabletta felhelyezése előtt standard étkezés történt. A vizsgálat kezdete előtt 2 nappal minden előzetes, diabetesre vonatkozó kezelést felfüggesztettek. A GLP-1 tablettás kísérlet randomizáltan, placebokontrollal történt. Az eredmények meggyőzőek voltak, a GLP-1 átlagos koncentrációja 125,1 pmol/l volt és ezt az értéket az elhelyezés után 30 perccel érte el. A peptid-aktivitás féléideje 17 perc volt. A placebóhoz viszonyítva a GLP-1 25–120 perc alatt significansan csökkentette a vércukorszintet, s ez a hatás maximálisan a 75. percben jött létre. A plasma insulintükör significans emelkedése már a 25. percben mutatkozott GLP-1 hatására. A serum glucagonszint 30 perc alatt csökkent maximálisan és ugyancsak significansan a placebóhoz viszonyítva.

Az étkezési kísérletben a GLP-1 hasonló módon viselkedett, mint az éhomi fázisban, a szer hatására a vércukorszint-csökkentő hatás ugyanúgy létrejött, mint éhgyomorra és a placebóhoz viszonyítva significansan. Úgy tűnik tehát, hogy a 2. típusú diabetesesekben a GLP-1 buccalisan alkalmazva is antidiabetogen hatású, de farmakokinetikus hatása jelenleg még rövid. Ha sikerül majd olyan készítményt előállítani, amelyiknek tartósabb hatása lesz, a szer alternatív kezelét jelenthet a 2. típusú cukorbetegek körében.

Iványi János dr.

A diabetes kezelésével kapcsolatos életstílus-változtatások. Franz, M. J. (Internat. Diab. Center. 3800 Nicollet Blvd., Minneapolis, MN 55416 USA): Endocrinol. Metab. Clin. N. Amer., 1997, *26*, 499.

A dolgozat 2 témakör köré csoportosítja mondanivalóját. Az első a diabeteses betegek táplálkozása, a második a fizikai aktivitással kapcsolatos stratégia. A szerző külön tárgyalja az I. és II. típusú diabetesre vonatkozó célkitűzéseket és a típusok szerinti változtatásokat.

Az *étkezés célja* a közel normoglycaemiás állapot biztosítása, az opti-

mális lipidszint elérése, az elfogadható testsúly fenntartása és mindezekkel a megfelelő egészség biztosítása. I. típusú és inzulinozott cukorbeteg esetében teammunkában kell biztosítani az egyénre szabott étrendet, amelyik alkalmazkodik a beteg életmódjához, fizikai aktivitásához és a napi étkezések számához. Az insulin adását mesz-szemenően a beteg életstílusához kell alkalmazni és az önellenőrzést végző beteget fel kell világosítani részben a többszöri étkezés fontosságáról, részben az insulin adagjának esetleges módosításáról. Arra is ki kell oktatni az inzulinozott beteget, hogy az alap insulin dózisa mellett milyen plusz insulinok adásáról (reguláris vagy lispro) lehet szó.

A II. típusú diabetesesek étrendi stratégiája több tekintetben eltér az I. típusúakétól. Mivel ezek a betegek általában elhízottak, szükséges számukra hypocaloriás étrenddel 4,5–9 kg testsúlycsökkentés elérése. Meg kell tanítani a betegeket arra, hogy étrendjükben mindenképpen a zsírbevitelt korlátozzák, legalább napi 5–6 étkezést biztosítsanak, mindezek mellett a fokozott fizikai aktivitás előnyeiről is meg kell győzni őket, s célszerű őket is megtanítani a vércukormonitorozásra.

A táplálék összetevői közül az átlagosan 46%-os szénhidrát részvételű étrend és a 32–34%-os zsírbevitel (ezen belül is a telítetlen zsírok) emelendő ki, a fehérje 10–20%-ban adja a napi kalóriát (nephropathia esetében 0,6 g/kg-ra megszorítandó). Az alkohol szerepe különösen azokban az inzulinozott diabetesesekben jelentős, akikben fokozott hypoglycaemia veszélyével kell számolni éppen az alkohol miatt.

A *gestatiós* diabeteses étrendjében legfontosabb annak keresztülvitele, hogy részben megfelelő kalóriabevitel történjék, részben a terhesség alatti optimális táplálás ne okozzon hyperglycaemiát vagy ketonaemiát. Fontos arra is kioktatni a gravidát, hogy naponta gyakori, kis mennyiségű étkezéseket biztosítson magának, ilyen módon esetleg az insulin adását is elkerülheti. Elhízott gestatiós diabetesesek esetében 30–33%-os kalóriamegszorítás (kb. 1800 kcal/nap) szükséges.

A *fizikai aktivitás* célja a beteg meggyőzése a mozgás előnyéről, a cardiovascularis szövődmények javításáról, esetleg megelőzéséről, a szénhidrát-anyagcsere flexibilis javításáról és arról, hogy az I. típusú betegek számára a fokozott testi aktivitás (akár sporttevékenység) mennyire előnyös és biztonságos. Végül a II. típusúak esetében az anyagcsere javulását és a testsúlycsökkenés szerepét kell kiemelni elsősorban.

I. típusú inzulinozott betegek esetében nagyon pontosan kell elhatárolni, hogy a testi aktivitás milyen időtartamú, általánosságban 15 g-nyi szénhidrát elfogyasztása még külön is szükséges mérsékelt aktivitásnál. Ügyelni kell az insulin beadási helyére, adagjára is, mert pl. nagyon kifejezett és tartós testi aktivitás esetén a szokásos napi adagot akár $^1/_3$-ával–$^1/_2$-ével is redukálni kell.

II. típusú diabetesesek esetében a testmozgás stratégiáját úgy kell megválasztani, hogy intenzitásában ez előbb enyhébb legyen és fokozatosan emelkedjék. Meg kell győzni a beteget arról, hogy az insulinsensitivitast és a vércukorszintet jelentősen befolyásolja a fizikai aktivitás, ezért ezek ellenőrzése legalább másodnaponként szükséges. A teljesen fitt állapotot 4–7 nap alatt lehet elérni, természetesen a cardiovascularis rendszer működésének gondos figyelemmel kísérésével. Annak igazolására, hogy II. típusú diabetesesek esetében a fizikai aktivitás mennyire jelentős, a szerző egy svéd tanulmány nyomon követéses adatait közli. Ezek szerint 5 év múlva a diétát tartó és fokozottabb testmozgást végzők között 2,3 kg-os súlycsökkenésről és 75,8%-os glucose tolerancia javulásról számoltak be, a progressio mindössze 10,6%-os volt. Ezzel szemben az étrenddel és fokozottabb testmozgással nem kezeltek között a cukortolerancia 67,1%-ban romlott és 28,6%-os progressiót figyeltek meg.

Iványi János dr.

A szigetsejtekkel kapcsolatos autoantitestek előfordulási gyakoriságának népességvizsgálatra alapozott tanulmányozása egy- és kétpetéjű, dán, IDDM-s ikerpárok esetében. Petersen, J. S. és mtsai (Hagedorn Kutatóintézet, Gentofte, Dánia; Közegészségtani Intézet, Genetikai Epidemiológiai Kutató Egység, Odensei Egyetem, Odense; St. Bartholomew's Hospital, London, Diabetes és Anyagcsere Részleg; Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Dánia; Klinikai Kutató Intézet, Endokrinológiai Osztály, Egyetemi Kórház, Odense): British Medical Journal, 1997, *314*, 1575.

A szerzők jelen munkájukban az IDDM-mel összefüggésben tapasztalható szigetsejt-autoimmunitás kifejlődésében szereplő környezeti, illetve genetikai tényezők fontosságának összehasonlítását tűzik ki célul.

A vizsgálatba 18 egypetéjű és 36 kétpetéjű olyan dán ikerpárokat vontak be, akik közül legalább az egyik félnek inzulin dependens diabétesze volt. Vérmintát vettek úgy a cukorbeteg, mint az egészséges ikrektől. A szérumokból meghatározták a szigetsejt, az inzulin és a glutaminsav dekarboxiláz (GAD 65)-ellenes antitestek szintjét. A 26 diabéteszes, egypetéjű ikerben ezek előfordulási gyakorisága 38, 85 és 92% volt. A kétpetéjű cukorbeteg ikreknél ugyanezek az értékek 57, 70 és 57%-nak mutatkoztak. Az egypetéjű ikerpárok nem diabéteszes tagjainak esetében ezt az előfordulási gyakoriságot 20, 50 és 40 százalékosnak találták, ehhez hasonlóan 26, 49 és 40% volt az eredmény a kétpetéjű párok nem cukorbeteg ikreinek vizsgálata során is.

Abból a tényből, hogy nem igazolódott különbség az egy- és kétpetéjű, nem diabéteszes csoport értékei között, arra a megállapításra jutottak, hogy a szigetsejtellenes autoimmunitás inkább környezeti, semmint genetikai tényezők által determinált. Továbbá azt is tapasztalták, hogy az antitestek gyakorisága magasabb volt a nem cukorbeteg (de diabéteszes ikertestvérű), kétpetéjű ikrekben, mint általában az IDDM-s betegek első fokú rokonai között. (Az utóbbi számadat egy nagy esetszámú tanulmány szerint kevesebb, mint 15%.)

Az adatok tükrében a szerzők azt a következtetést vonják le, hogy a praenatalis és a korai postnatalis időszaknak, mely során az ikerpárok tagjai ugyanazon környezeti hatásoknak vannak kitéve – ez nem érvényes a többi első fokú rokonra –, etiológiai jelentősége van az IDDM kialakulásában.

Szigetsejt-autoimmunitás létrejöttében szerepet játszó környezeti tényezőkként elsősorban különböző, a foetalis élet során jelentkező vírusfer-

tőzések jönnek szóba. (Rubeola-embriopátia, anyai enterovirális infekció a terhesség során.) A csecsemőkorban túl korán megkezdett tehéntejtáplálásnak szintén lehet szerepe az IDDM kifejlődésében.

A cikkből megismerhetünk még néhány egyéb érdekes adatot. A szigetsejt-antitest pozitivitás például az esetek 85%-ában már az ötödik életév előtt megjelenik, ezzel is alátámasztva azt, hogy a kezdeti laesio már korán megtörténik. Az egynél több antitest jelenléte általánosabb volt a diabéteszes, mint a nem cukorbeteg ikreknél. A nem diabéteszes kétpetéjű és egypetéjű ikrek 77, illetve 70%-a volt pozitív legalább egyféle antitestre. Ugyanez a szám az IDDM-s ikrek esetében 87 és 100%-nak mutatkozott. A három antitest átlagnépességnél tapasztalható megjelenési gyakorisága 4,3 és 4%. Az IDDM-s ikrek nem cukorbeteg párjainál ugyanezek az adatok az egy-, illetve kétpetéjűségtől függetlenül csaknem hússzor olyan magasak.

A tanulmány 11 olyan normális béta-sejt-működésű, egypetéjű ikret vizsgált, akinek ikertestvére IDDM-s volt. Ezeknél 63%-ban fordult elő valamilyen antitestpozitivitás. Az első fokú rokonok 15%-os értékénél több mint négyszeresen magasabb szám a szigetsejt-autoimmunitás genetikai determináltságát sugallja. A szerzők azon új megfigyelése azonban, hogy a kétpetéjű ikrek cukorbetegséget nem mutató tagjainál az antitestek gyakorisága hasonlóan magas, azt jelzi, hogy a szigetsejt-autoimmunitás inkább környezetileg, semmint genetikailag determinált.

Nem csak az antitestek gyakorisága magasabb a kétpetéjű ikrek nem diabéteszes tagjainál a többi első fokú rokonhoz képest, hanem a 40 éves korig náluk is esetleg jelentkező diabétesz rizikója is kétszerese az említett hozzátartozóknál tapasztalható „veszélyeztetettséghez" viszonyítva.

Az antitestek előfordulási gyakorisága lényegesen magasabb, mint az IDDM prevalenciája és ez azt mutatja, hogy az autoimmunitás kialakulhat a klinikai diabéteszbe torkolló progresszió nélkül is. Ennek alapján tehát ahhoz, hogy a szigetsejt-autoimmunitás béta-sejt-destrukcióvá progrediáljon, egymást követő események sora szükséges, melyek során a szigetsejttel szembeni normális immunválasz ezen antigének elleni patológiás sejtes reakcióvá változhat, például egy, a magzatot érintő (az immunrendszer ekkor még éretlen, „befolyásolható") vírusfertőzés hatására.

Az autoimmunitás elindítása ezek szerint környezetileg látszik determináltnak, a folyamatnak a klinikai IDDM irányába való továbbmozdítása azonban már feltehetően a HLA rendszerrel összefüggésben lévő genetikai kontroll alatt állhat.

A szerzők „üzenete" a következő: 1. A szigetsejt antigének elleni autoantitestek jelenléte nagymértékben növeli az IDDM kifejlődésének veszélyét. 2. A szigetsejt-autoimmunitás inkább környezetileg látszik determináltnak, semmint genetikai faktorok által. 3. A magzati élet etiológiailag fontos ezen autoimmunitás beindításában. 4. A klinikai IDDM-ben végződő esetleges progresszió a születés utáni további környezeti behatásokra adott, genetikailag kontrollált válaszokon múlik.

Békési Gábor dr.

A pramlintid, egy humán amylin analóg 4 hetes adásának hatásai IDDM-ben szenvedő betegek glycaemiájára: a plasma glucose profilok és a serum fructosamin koncentrációk eredményei. Thompson, R. R., Pearson, L., Kolterman, O. G. (Amylin Pharmaceuticals Inc., 9373 Towne Centre Drive, San Diego, CA 92121, USA): Diabetologia, 1997, *40*, 1278.

A 37 aminosav összetételű peptid hormonnak, az amylinnek már forgalomban van analógja is *pramlintid* néven. A kaliforniai szerzők 4 hetes vizsgálatban ellenőrizték, hogy az amylin analóg hogyan hat IDDM-betegek cukorháztartására 4 hetes, kettős vak, placebóval kontrollált kísérletben. A vizsgálatban előzetesen insulinnal jól beállított betegek vettek részt, 215-en (az insulint 15 perccel a következő étkezés előtt adták), akiket arányosan 5 csoportba osztottak. Az első csoportba a szokásos insulin mellé adott placebóval kezeltek kerültek, a másik 4-be a pramlintiddel kezeltek. Egy részük naponta 4× kapott 30 μg-ot subcutan, 2 csoport ugyanezt az adagot naponta 3-szor kapta és a negyedikbe a naponta 2× adott 60 μg pramlintiddel kezeltek tartoztak. A szert főétkezések előtt adták, a napi 4-szeri adagolás figyelembe vette az ún. késő esti második étkezést (snack), a 2 × 60 μg-ot a reggeli és a vacsora előtt adták be közvetlenül. A csoportokba sorolt betegek klinikai jellemzőikben nem tértek el egymástól.

Négy hét múlva a naponta 4 × 30 μg pramlintid az átlagos 24 órás plasma glucose koncentrációt a placebóhoz viszonyítva significansan redukálta. A serum fructosaminszintek is csökkentek (még a placebo csoportban is), significansan azonban csak a 4 × 30 μg napi adagolás során.

Megvizsgálták azt is, hogy a pramlintidre jellemző, elsősorban gastrointestinalis mellékhatások (nausea, anorexia, hányás) milyen gyakorisággal jelentkeztek. A placebóval kezeltekhez viszonyítva mindegyik pramlintid-csoportban nagyobb arányban észleltek mellékhatásokat, többségük csak az első héten jelentkezett. Hat betegen az első 9 napban fellépett tápcsatornai mellékhatások miatt a szer további adását ki kellett hagyni.

Ami a hypoglycaemia előfordulását illeti, mind a 4 pramlintid-csoportban észlelték, de a placebóval kezeltekhez viszonyítva nem volt különbség és a tünetek sem voltak súlyosak.

A gyomor kiürülési idejét a szerzők nem vizsgálták, de más kísérletek szerint az amylin analóg csak abban az esetben csökkentette significansan a postprandialis plasma glucose koncentrációt, amikor a betegek szénhidrátjukat szájon át fogyasztották el, intravénásan adva a glucose-t, a postprandialis glucose-szint csökkenése elmaradt. Ez a megfigyelés azt jelenti, hogy a pramlintid a gyomor kiürülésének lassításával csökkenti a glucose absorptióját. A jelenleginél hosszabb időtartamú amylin analóg vizsgálatokra van szükség, mert a szénhidrát-anyagcserét kedezően befolyásoló hatása a HbA_{1c} kontrollokkal csak hosszabb idő után lehetséges.

Iványi János dr.

A terhességi diabetes mellitus, terhesség előtti rizikófaktorainak prospektív vizsgálata. Solomon, C. G. és mtsai (Channing Laboratory, 181 Longwool Ave., Boston, MA 02115, USA): JAMA, 1997, *278*, 1078.

A terhességi diabetes mellitus előfordulása 3–5%. A perinatalis morbiditást jelentősen növeli. Fontos azon asszonyok identifikálása, akiknél a terhességi diabetes mellitus rizikója fokozott. Az irodalom által eddig leírt rizikófaktorok (fokozott inzulinrezisztencia, a cukorterhelésre való csökkent inzulinszekréció, azaz az ún. nem inzulindependens diabetes mellitus jegyei) az érintett terhesek felében hiányoztak. További ismert rizikófaktorok: előrehaladott anyai életkor, elhízás, családi terheltség, nem fehér etnikum, a testsúly nagyobb, mint az ideális 120%-a, dohányzás, fizikai inaktivitás.

Szerzők prospektív tanulmányukat, mely 116 678 25–42 éves asszony adatait dolgozza fel, 1989-ben indították. A résztvevők kétévente töltötték ki az életmódra és az egészségre, a terhességre és bizonyos terhességi komplikációkra vonatkozó (pl. gestatiós diabetes) kérdőíveket. Ezen kérdőívek adatainak feldolgozása során kapott eredményekből következtettek egyes nem terhes állapotban fennálló tényezőknek a terhességi diabetes mellitus rizikóját fokozó hatására. Bázis informatiók voltak: életkor, testsúly 18 éves életkorban és 1989-ben, testmagasság, első fokú rokonok közötti diabetes mellitus, dohányzási szokások és etnicitás. A fizikai aktivitást az általánosan elfogadott energiafelhasználási adatok alapján értékelték. A 112 512 asszony közül, akiknél az 1989-es, első kérdőívben sem diabetes, sem ahhoz hasonló állapot nem szerepelt, 14 652 asszony, aki nem volt terhes az első kérdőív idején, hordott ki legalább egy terhességet a 6. hónapig 1990 és 1994 között. Azt a 39 terhest, aki többes terhességet hordott ki, a vizsgálatból törölték. A megmaradt 14 613 asszonyból 722 (4,9%) esetében szerepelt a gestatiós diabetes.

Eredmények: A terhességi diabetes rizikója szignifikánsan emelkedett az életkorral. Negyvenéves kor fölött a rizikót kétszer akkorának találták, mint 25–29 éves korban. A rizikó szintén nőtt, ha a terhes anyai ágán első fokú rokonok között diabetes mellitus fordult elő. A terhességi diabetes mellitus rizikóját az ázsiai terhesek között szignifikánsan magasabbnak találták, mint a fehér lakosságban. Bár a body-mass index általában magasabb volt a nem fehér lakosságban, ez az eltérés önmagában nem magyarázta a terhességi diabetes mellitus fokozott rizikóját. Különösen nem magyarázható a body-mass index hatása az ázsiai terhesek csoportjában, ahol a body-mass index a fehér populációénál alacsonyabb volt. A tehesség előtti magas body-mass index fokozott rizikót jelentett, de még magasabb volt a rizikó, ha 18 éves kor után lépett fel fokozott testsúlynövekedés.

A fokozott fizikai aktivitás valamivel csökkentette a terhességi diabetes mellitus rizikóját, ez azonban nem bizonyult szignifikánsnak.

Kommentár: A vizsgált asszonyok csoportjában a terhességi diabetes mellitus rizikója fokozódott az életkorral, a diabetes mellitus családi előfordulásával, a nem fehér etnikummal, a pregravid body-mass indexszel, a kora felnőttkori gyors testsúlynövekedéssel és a terhesség előtti dohányzással. Mindezen faktorok egymástól függetlenül fokozták a terhességi diabetes mellitus rizikóját. A szerzők a terhességi diabetes mellitus rizikójának progresszív növekedését találták 22 kg/m^2 fölötti body-mass indexnél, a 27,3 kg/m^2 body-mass index pedig a terhességi diabetes mellitus rizikóját kétszeresére növelte. Nagy tanulmányok beszámolnak a terhesség előtti elhízás és a gestatiós diabetes után kialakuló nem inzulindependens diabetes mellitus asszociációjáról. A terhesség alatti súlynövekedés szintén emelte valamivel a terhességi diabetes mellitus kockázatát. A kora felnőttkori súlycsökkenés rizikót csökkentő hatása nem volt értékelhető, tekintettel az alacsony esetszámra. Csak az anyai rokonságban előforduló diabetes mellitus rizikót növelő hatását találták szignifikánsnak, az apai rokonokét nem. Hasonló eredményekről számolt be néhány munkacsoport a nem inzulindependens diabetes mellitusnál is. Lehetséges magyarázatként az intrauterin miliő megváltozása, genetikus faktorok (X-hez kötött öröklődésmenet vagy a mitochondrialis DNS transmissziójának megváltozása) jöhetnek szóba. A nem fehér asszonyok terhességi diabetes mellitus rizikója az életkorral is fokozottabban nőtt, mint a fehéreké. A testsúlyeltérés nem volt significans a fehér és nem fehér populáció között. A dohányzás fokozta a kockázatot a nem inzulindependens diabetes mellitusra és a terhességi diabetes mellitusra is. Más tanulmányokkal ellentétben szerzők a fizikai aktivitás rizikót csökkentő hatását nem tudták igazolni. A dohányzás mind az inzulinrezisztenciát, mind a nem inzulindependens diabetes mellitus rizikóját fokozta. Nincs adat arról, hogy ezt a hatást direkt vagy indirekt úton (valamilyen mediátoron keresztül) fejti ki a dohányzás. Azon asszonyoknál, akik már kiviseltek terhességi diabetes mellitussal nem komplikált terhességet, a terhességi diabetes mellitus kockázata kisebb, mint az először terheseknél.

Kjos és munkatársai orális glukóterhelést végeztek két hónappal a szülés után a terhességi diabetes mellitusban szenvedő asszonyoknál, és a diabetes mellitus gyakoriságát 9%-nak találták. Ennek az alapján felmerül, hogy a gestatiós diabetes mellitus által érintett csoportban milyen arányban fordult elő az előzetesen fel nem ismert diabetes mellitus.

Ezen tanulmány azt igazolja, hogy a terhességet megelőzően számos olyan faktor található, mely a terhességi diabetes mellitus rizikóját növeli, annak kialakulásának veszélyére figyelmeztet. Ezen faktorok jelzik a nem inzulindependens diabetes mellitus kialakulásának veszélyét is. Megfelelő tanácsadással, pl. a pregravid súly csökkentésére, a dohányzásra és a megfelelő fizikai aktivitásra vonatkozóan, a terhességi diabetes mellitus rizikója csökkenthető. Ezzel az újszülöttek morbiditása is csökkenthető lenne.

Hajdú Júlia dr.

A Ramadan böjt és a diabeteses beteg. Omar, M. A. K., Motala, A. A. (Diab.-Endocrine Unit. Med. School., Univ. of Natal, Private Bag 7, Congella, 4013, South Africa): Diabetes Care, 1997, *20,* 1925.

Az 1 hónapos Ramadan böjt minden hithű moszlim számára kötelező, de a Korán 2. szúrája 183–184. versében ez alól felmentést is ad. A böjt alóli mentesség annyi napig tarthat, míg valaki beteg vagy úton van. A betegek közé tartoznak a cukorbetegek is, sőt számukra a tartós böjt ellenjavallt is (nehezen beállítható betegek, rosszul ellenőrzöttek, az előírt rendelkezéseket

nem tökéletesen betartók, a szövődményes betegek, köztük az éppen ketoacidotikusok is, a terhes diabetikák és az intercurrens infectiókban szenvedők). Ha a moszlim diabeteses ezen böjtöt kizáró okok ellenére mégis böjtölni akar, számukra írják elő e rövid cikk szerzői azokat az utasításokat, melyek betartásával a böjt okozta anyagcsere-változások olykor káros hatása kivédhető.

Böjt esetén napnyugtától napfelkeltéig a moszlimok általában sokat esznek, az elfogyasztott ételek mennyiségére nemcsak az 1. típusú betegeknek, hanem a 2. típusúaknak is ügyelniük kell. A böjt betartásának legfőbb irányelve mindkét típusú diabeteses számára a szoros kontroll. A 2. típusú betegnek célszerű az 1 hónapos böjti periódus alatt rövid hatású sulfonylurea-készítményeket használni, ezeket a napszakhoz igazítani és esetleg kisebb adagban adni.

Nagyobb problémát jelenthet az 1. típusúak böjtölése, elsősorban hypoglycaemia veszélye miatt. Normális körülmények között a basalis/bolus kezelés az ideális, ezt azonban módosítani kell böjt idején. Így pl. a rövid hatású insulint a hajnali étkezés előtt kell adni s az esti étkezés után, az intermedier hatásút lefekvéskor. Ha valaki a hagyományos insulinon volt egyébként, akkor a rövid hatású insulint az esti helyett csak a hajnali étkezés előtt kell adni és nem nyújtott hatású insulinnal. Este pedig a reggeli kombinált kezelést kell biztosítani. Ha a beteg korábban premix insulinon volt, ennek adását a délutáni hypoglycaemia veszélye miatt fel kell függeszteni a böjt idejére.

Amint a böjti periódus befejeződik, az eredeti beállításhoz kell mielőbb visszatérni. Ehhez segítséget nyújt a böjt alatti rendszeres otthoni vércukor-önellenőrzés és az orvosi tanácsok fokozott betartása.

Iványi János dr.

Insulin lispróval kezelt és jól kontrollált IDDM-betegek súlyos hypoglycaemiájának és comájának csökkent gyakorisága. Holleman, F. és mtsai (Dept. of Intern. Med. Diakonissenhuis, Bosboomst. 1, 3582 KE Utrecht, The Netherlands): Diabetes Care, 1997, *20*, 1827.

Kétségtelen, hogy a normoglycaemiát legjobban csak napi többszöri insulinadással lehet elérni, de ennek a kezelésnek hátrányai is vannak, s ezek elsősorban a gyakoribb hypoglycaemiákban nyilvánulnak meg, ezt markánsan jelezte a DCCT-tanulmány is. Ebben a hypoglycaemia háromszor gyakrabban fordult elő, mint az ún. hagyományos insulinkezelés folyamán.

A Benelux államok lispro insulinnal foglalkozó munkacsoportja azt kívánta a jelen tanulmányban eldönteni, hogy az egyébként jól beállított IDDM-betegeken a lispro insulinra való állítás mérsékeli-e az egyébként Actrapid + Insulatard vagy Protaphannal kezelt betegek hypoglycaemiájának gyakoriságát, súlyosságát. Az eredetileg 199 betegből 189 maradt a 2 × 12 hetes vizsgálati periódus végére. Randomizáltan 2 csoportot alkottak, az egyik 3 hónapig lispro insulint (Humalog és Humulin NPH) kapott, majd utána 3 hónapig az eredeti Novo-insulinokat. A másik csoport Novo-insulinokkal kezdte, majd a Lilly-lispro insulinokkal folytatta. Induláskor a két csoport fő jellemzőikben nem tért el egymástól, a HbA_{1c}-szint átlagosan 7,4, ill. 7,3% volt. A betegek a hagyományos insulinokat étkezések előtt fél órával, a lispro-insulinokat közvetlenül az étkezések előtt adták be maguknak. Az insulinváltozások előtti időszakokban többszörös otthoni vércukorprofil (7 pontos) eredményt kértek s a vizsgálat befejeztekor 20 pontos kérdőíves választ is kértek a résztvevőktől az életminőségre vonatkozóan. Objektivizálható hypoglycaemiának tartották a 3 mmol/l alatti vércukorszintnél jelentkező tüneteket.

A HbA_{1c} értéke az egész kísérleti terápia során 7,3% körül stabilizálódott, az otthoni vércukorértékek significans eltérést mutattak a lispro insulinokkal, mégpedig a különböző napszakokban az étkezés utáni vércukorértékek voltak alacsonyabbak a hagyományos insulinokkal kezeltek vércukorértékeihez viszonyítva. Ami a hypoglycaemiák számát illeti, összességében a kétfajta kezelésű csoportban nem volt számottevő eltérés, de a súlyosságokat tekintve igen, mégpedig a lispro insulinokkal kezeltek között significansan kevesebb volt a súlyos hypoglycaemia és különösen az éjszaka második felében. Az életminőségre vonatkozó kérdések azt bizonyították, hogy a betegek szívesebben maradnának (199-ből 144-en) lispro insulin mellett (hajlékonyabb életstílus, az étkezések, a fizikai aktivitás könnyebb kezelhetősége).

Iványi János dr.

A gyermekkori cukorbetegek születésének szezonalitása Nagy-Britanniában. Rothwell, P. M. és mtsai (Department of Clinical Neurosciences, Western General Hospital, Edinburgh EH4 2XU, Skócia): Br. Med. J., 1996, *312*, 1456.

Indirekt bizonyítékai vannak annak, hogy a korai időszak fontos az inzulindependens cukorbetegség előidézésében. A leghihetőbb kiváltó tényező a vírusfertőzés. A veleszületett rubeola szindrómában észlelt nagy gyakoriság arra mutat, hogy a folyamat a méhben kezdődhet. A legtöbb vírusfertőzés ugyanis évszakhoz kötődik, ezért felmerül a szezonalitás hatásának kérdése is. A szerzők 1974–1988 között született 2258 skót, 1142 yorkshire-i és 1265 brit cukorbeteg adatait vizsgálták. Mind a három populációban több beteg született tavasszal és kora nyáron és kevesebb a téli hónapokan, összehasonlítva az átlagos népességgel. A szerzők véleménye szerint a szezonalitásban nem lehet genetikai mechanizmussal számolni, viszont a környezeti tényezőknek fontos szerepük lehet a diabetes kóroktanában. Ezek a környezeti tényezők, hogy megindítsák a szülések évszakosságát, hatásukat a méhben vagy az első életévben kell kifejtsék. A környezeti tényezőknek évszakos természetűeknek kell lenniük. A szerzők megfigyelése egyezik azzal a feltételezéssel, hogy a gyermekkori diabetest az élet korai szakában vírusfertőzés indítja el.

Jakobovits Antal dr.

Fájdalomcsillapítás diabeteses polyneuropathiában. Luft, D. (Abt. Inn. Med. IV, Med. Univ. Klin. u. Poliklin., Otfried-Müller-Str. 10, D-72076 Tübingen, Deutschland): Deutsch. Med. Wschr., 1997, *122*, 1500.

Az összefoglaló tanulmányban a tübingeni szerző 78 irodalmi adat felhasználásával sorra veszi azokat a lehetőségeket, amelyeket napjainkig felhasználtak a fájdalmas diabeteses polyneuropathia kezelésében. A terápiás paletta nagyon széles, bizonyítván ezzel azt, hogy mind ez ideig megfelelő gyógyszert még nem tudtak kitalálni tartós és eredményes gyógykezelésre.

A DCCT-tanulmány következtetéseit a szerző hangsúlyozza: a szénhidrát-anyagcsere megfelelő karbantartása jelentősen késlelteti a diabeteses szövődmények, így a polyneuropathia kialakulását, másfelől a már meglévőket is tudja csökkenteni.

Rátérve az eddig alkalmazott terápiás próbálkozásokra, a szerző is mindössze 7 sort szentel a fizikoterápiának (beleértve az akupunktúrát is).

A gyógyszercsoportok közül először a *triciklikus antidepresszánsok*kal foglalkozik. Hangsúlyozza, hogy e szerek eléggé individuálisan hatnak a panaszokra, a napi adag is változó, 100 mg körüli. Legrészletesebben az amitriptylint taglalja és hangsúlyozza a szer anticholinerg és histaminerg mellékhatásait (szájszárazság, látási panaszok, testsúlygyarapodás stb.). Az ellenjavallatok sorában említi a glaucomát, prostatahypertrophiát és a friss myocardialis infarctust.

Az *anticonvulsivumok* közül a phenytoin-készítményeket és a carbamazepint próbálták ki leggyakrabban diabeteses polyneuropathiában, de az eredmények nem egyértelműen meggyőzőek, ritkán ugyan, de májkárosodást és leukopeniát is képesek okozni. Olyan összehasonlító vizsgálatok, melyekben a hatást a triciklikus antidepresszánsokéval mérték volna össze, eddig még nem közöltek.

Ismert és elterjedt a diabeteses polyneuropathia fájdalomcsillapító kezelésében a *lidocain* és a vele rokon *mexiletin* alkalmazása. Egyszeri lidocaininfusio egyes esetekben 3 hetes panaszmentességet is eredményezett (EKG-kontroll az infusio során szükséges). A mexiletin fájdalomcsillapító napi adagja nem egyértelmű, 450 mg-nál többet nem érdemes adni.

Capsaicin. Többhetes krémfelhelyezés formájában (naponta 4×) egyeseknél eredményes, hatásában nem múlja felül az amitriptylint. Az újabb szerek közül az *alfa-liponsav*val végzett vizsgálatok biztatóak, a *tolrestat* hatása nem egyértelmű (aldose-reductase-inhibitor). A zsírban oldódó B-vitamin, a *benfotiamin* még nem terjedt el széles körben.

Iványi János dr.

Csecsemő- és gyermekgyógyászat

A gyermekkori asztma epidemiológiája. Sears, M. R. (St. Joseph's Hosp. Hamilton, Ont.): Lancet, 1997, *350*, 1015.

A sok gondos megfogalmazás ellenére nincs olyan definíció, amely az asztma minden esetét fedné: sokfélék a tünetek, az okok, nincs patognomikus biológiai vagy klinikai teszt, különböznek a kezelésmódok és a kimenetelek.

A 3 éves kor előtt kezdődött zihálás a relatíve szűk légutakkal és az anyai dohányzással függenek össze, a 3–6. év között jelentkező vagy a korábban kezdődött, de a 6 éves korig el nem múló zihálás mögött atópia, családi terheltség szokott lenni. A kérdőíves adatokat kiegészítő légzésfunkciós értékek és provokációs tesztek objektivizálhatják az adatokat. A „fennálló asztma" egy éven belüli tüneteket és pozitív provokációs teszteredményt jelent. E betegek légzésfunkciójának variabilitása nagyobb, több köztük az atópiás, gyakran igényelnek kezelést.

A 13–14 éves korosztályban ilyen beteg 10–29%-ban fordul elő Singapore-tól Adelaide-ig (hozzánk legközelebb Bochum esik e sorban: 20% előfordulással).

A genetikai rizikó bonyolultabb, mint pl. a cystás fibrosisban, több gén vagy genetikai heterogenitás állhat fenn. Az ikerkutatás 75%-ban genetikusnak jelzi az asztmát, ha azt az atópiával és a hörgőhiperreaktivitással – és nem a klinikai tünetekkel – definiálták. Az 5q31–5q33 kromoszómán lehetnek a gének. Máig az egyetlen és fő rizikótényező az anyai atópiás asztma. További környezeti tényező a fiatal anya, a kis születési súly vagy a koraszülöttség, az anya dohányzása. A korai találkozás az antigénekkel a T-herpes sejteket a Th2 irányba terelheti, az IgE termelésével függ össze. A Th1 citokin profil erősítése, a Th2 csökkentése az újszülöttkorban védhet az asztma ellen.

A kisgyermekkorban a háziporatka, a macska ellen válhatunk allergiássá. Az alsó légúti infekciók, ha nem okoztak zihálást, csökkenthetik az asztma későbbi gyakoriságát, talán gamma-interferon indukció révén.

Az anya dohányzása biztosan rizikótényező. Ha 2 éves kor előtt közösségbe adják a gyereket, az esély 2–3× nő. Az iskoláskorban is az atka és az állati szőrök iránti túlérzékenység szerepe tűnik ki. A széntüzelés mintha kedvező tényező lenne az otthonokban. Az „ázsiai étrend", a sok halolaj csökkenti az asztma esélyét.

Az asztma természetes lefolyásában baljós jel a FEV_1 korai csökkenése, a nagyfokú hörgőhiperreaktivitás, az ekcéma, az anyai asztma. 26–70% körül van a felnőttkorra is asztmásnak maradók aránya. Az enyhe asztmát „kinövik", a súlyos felnőttkorra is megmarad.

Az asztma gyakorisága 2-3 évtized alatt megkettőződött, akárcsak a szénanátha és az ekcéma.

A megelőzés – különösen anyai ágon terhelt újszülötteken – a dohányzás és az allergén expozíció kerülése. Az antioxidánsok, a vírussal vakcinálás még kutatások tárgya.

Apor Péter dr.

Intestinalis lymphangioma, mint átmeneti immungyengeség oka. Rauch, R. és mtsai (Klinik mit Poliklinik für Kinder und Jugendliche, Nuklearmedizinische Klinik mit Poliklinik, Pathologisches Institut, Chirurgische Klinik mit Poliklinik, Universität Erlangen-Nürnberg): Monatsschr. Kinderheilkd., 1997, *145*, 1164.

A lymphangiomák primeren jóindulatú nyirokkapilláris újképződmények, amelyek néha malignusan elfajulhatnak. A bélben ritkák. Mint hamartomák már születéskor fennállhatnak, de később is keletkezhetnek. Spontán általában nem fejlődnek vissza. *(Ref.: Hamartoma = normális, de az alkatrészek keveredési arányában eltérő szövet. „Szövési hiba". Hamartano = hibázni.)* A szövettani képen a kitágult nyirokereknek egy- vagy kétrétegű endothelje van, basalmembrán nélkül.

A szerzők 7 hónapos kínai leány betegüket mutatják be, akinek megállt a növekedése és therapiarezisztens

hasmenése lépett fel. A végtagjai petyhüdtek, hűvösek, a kutacsa besüppedt. A hasa puha, a bélhangok gyérek. A tonsillái igen kicsik. A fehérvérsejtek száma 1400, a szérum-Na 124 mmol/l, hypoproteinaemiás (3,1 g/dl). Az immunglobulinok szintje igen alacsony. A gyermek hypoton dehydralt.

A celluláris immungyengeség jeleként cytomegalovirus-DNS-t mutattak ki a vizeletében és a trachea váladékában, negatív CMV-IgM mellett. Ámbár a gyermek tbc, di., pertussis, tetanus, haemophilus influenzae B és poliomyelitis ellen már kapott védőoltásokat, a Mérieux-multiteszt csak proteusra jelzett enyhén pozitív reakciót.

Tünetileg kezelték. A hasmenés ellen karottarizsnyákot adtak. A fehérje- és Ig-hiányt iv. pótolták. Ganciclovir után már nem találtak CMV-t.

A fehérjehiány okának felderítése végett bélscintigraphiát végeztek 78-Mbq ^{99m}Tc-human szérumalbuminnal, amely körülírt feldúsulást jelzett a has közepén, jobboldalt. A végrehajtott colonoscopia kizárta a vastagbél részvételét.

A laparotomia a Bauhin-billentyűtől proximalisan kb. 15 cm hosszú, körülírt, vizenyős és cysticusan megváltozott ileum- és mesenteriumrészt talált, amelyet kimetszettek. A szövettani képe lymphangiomának bizonyult.

A beteg klinikai állapota és a laboratóriumi paraméterek már a műtét utáni első napokban megjavultak.

Az intestinalis lymphangioma az első évtizedben a leggyakoribb, főleg a fiúknál. A bélelzáródás hasfájást, hányást és ascitest okoz. Az esetek harmadában tünetmentes.

Betegünknél a nyirokerek létrejött kitágulása fehérjevesztéshez, a lymphocyták egy részének kirekesztéséhez, immungyengeséghez és zsíremésztési zavarhoz vezetett.

Az eset érdekessége: 1. Egy rövid bélszakasz lymphangiomája kombinált immundefektust szimulált. 2. A diagnózist a scintigraphia derítette ki. 3. A sebészi beavatkozás teljes gyógyulást eredményezett.

Kollár Lajos dr.

Előzetes felmérés a humán baktericid/permeabilitás növelő fehérje rekombináns aminoterminális fragmentumának alkalmazásáról, súlyos meningococcus sepsisben szenvedő gyermekeknél. Giroir, B. P. és munkatársai (Department of Pediatrics, University of Texas Southwestern Medical Centre, Dallas, Texas, USA): Lancet, 1997, *350,* 1439.

A meningococcus okozta sepsis napjainkban is jelentős morbiditású és mortalitású betegség. A ma már hatásos antibiotikus terápia és jól fejlett gyermekintenzív ellátás ellenére is halálozása 20–50% között mozog.

A betegség fulmináns lefolyásáért a baktériumok és endotoxinuk által kiváltott nagymértékű immunválasz okozta súlyos szisztémás gyulladást tartják felelősnek. Ez a folyamat thrombosisokhoz, sokszervi károsodáshoz és keringés-összeomláshoz vezethet.

A szerzők először vizsgálták a humán baktericid/permeabilitás növelő fehérjét (BPI), illetve ennek rekombináns technikával előállított N-terminális fragmentumát ($rBPI_{21}$) súlyos meningococcus sepsisben szenvedő gyermekekben. Korábbi kísérletek azt mutatták, hogy az $rBPI_{23}$ fehérje direkt baktericid hatású Gram-negatív baktériumok széles skáláján. Semlegesíti az endotoxinokat, ezáltal gátolja az endotoxinfüggő cytokin felszabadulását, illetve elősegíti az endotoxin kiürülését a szervezetből. Az alkalmazott antibiotikumok – bár a baktériumokat elpusztítják – kevés hatással vannak a már beindult súlyos gyulladásos reakcióra. A szerzők feltételezték, hogy az $rBPI_{21}$ ezen hatásai elősegíthetik a súlyos meningococcaemiában szenvedő gyermekek gyógyulását.

Felmérésük célja az volt, hogy klinikai gyakorlatban megfigyeljék az $rBPI_{21}$ alkalmazásának biztonságosságát, megvizsgálják a farmakokinetikáját s előzetes felmérést végezzenek e fehérje hatásáról a betegség lefolyásának szempontjából.

A szerzők 26 gyermeket vontak be szigorú kritériumok alapján a kísérletbe (életkoruk 1–18 év). Így csak azok kerültek a vizsgálatba, akiknél a sepsis súlyosan zajlott. Glasgow Meningococcical Prognostic Septicaemia Score (GMSPS) = >8 és a $rBPI_{21}$-et be tudták adni az első antibiotikus kezelést követő 8 órán belül. A gyermekeknél mikrobiológiai vizsgálattal bizonyították a meningococcus fertőzést. Az $rBPI_{21}$-et három csoportban, különböző dózisban alkalmazták: 0,5–1–2 mg/tskg töltődózist követően ugyanezt az adagot 24 órás folyamatos infúzióban adták. A betegek egyéb gyógyszeres kezelése nem különbözött az ilyenkor alkalmazandó kezelési protokolltól (antibiotikum, supportiv terápia).

A gyermekeket gyermekintenzív osztályon kezelték, ahol folyamatosan monitorizálták a klinikai állapotukat. A laborvizsgálatok a rutin mérések mellett kiterjedtek a véralvadási statusra, az endotoxinszintekre, a gyulladásos faktorokra (IL_6, TNF_{alfa}) és a BPI és $rBPI_{21}$ szintekre. A kapott eredményeket a szerzők táblázatban összesítették. A vizsgálati idő betegenként 60 napra terjedt ki. A szerzők a felmérés eredményeit több szempontból foglalják össze és közlik részletesen.

1. *Az $rBPI_{21}$ farmakokinetikája:*
Úgy találták, hogy az $rBPI_{21}$ farmakokinetikája megegyezett gyermekeknél az egészséges felnőtteknél már korábban végzett vizsgálatok eredményeivel.
2. *Mellékhatások:*
Az $rBPI_{21}$ biztonságosan adható gyermekeknél is, allergiás reakciót nem váltott ki. A kezelés alatt észlelt klinikai tünetek nem különböztek az alapbetegség várható tüneteitől.
3. *Betegséglefolyás:*
A klinikai kimenetelt a korábbi tapasztalatokon alapuló GMSPS alapján várható prognózissal vetették össze, kiemelve a mortalitást, a szükséges amputációk számát és a tartósan visszamaradó károsodásokat.

Az összesített eredmények kedvező képet mutatnak a rekombináns baktericid/permeabilitás növelő fehérje alkalmazásával kapcsolatban. További kísérleteket, randomizált kettős vak placebo kontrollvizsgálatokat indítottak az USA-ban, Kanadában és Angliában.

Faggyas Attila dr.

Diagnosztikai kérdések

Az ismeretlen eredetű láz. Arnow, P. M. és Flaherty, J. P. (Dept of Medicine, Section of Infectious Diseases. University of Chicago, University of Chicago Hospitals, Chicago IL 60637, USA): Lancet, 1997, *350,* 575.

1961-ben Petersdorf és Beeson vezették be az ismeretlen eredetű lázas állapot definícióját, amely a későbbiek során állandósult az orvosi irodalomban és gyakorlatban. Az angol kifejezés rövidítése alapján azóta FUO néven emlegetett lázakhoz sorolják azokat a 38,3 °C (101 °F) hőmérséklet feletti elhúzódó, konkrétan behatárolható infectióhoz nem köthető lázas állapotokat, ahol a diagnózis 1 heti kórházi tartózkodás után is rejtve marad minden erőfeszítés ellenére.

Szerzők a Chicagó-i Egyetemi Kórház Bel- és Fertőzőbeteg Osztályai 1952 és 1992 közötti beteganyagának 11 különböző csoportjából analizálták specifikus diagnosztikus kategóriák szerint, százalékos megoszlásban a náluk előfordult FUO eseteket. A FUO lehetséges okai szerinti 4 kategória: infectio, neoplasma, collagen vascularis betegségek, egyéb esetek; majd a nem diagnosztizált esetek számát is felsorolják táblázatukban. Két másik táblázatban összefoglalják a diagnosztikai eljáráshoz szükséges teendőket, teszteket, laboratóriumi és invasiv eljárásokat, valamint részletesen ismertetik a FUO ma ismert okait.

A továbbiakban néhány FUO kórokaként szereplő betegség vázlatát ismerteti a közlemény a diagnosztikai szempontból legértékesebb klinikai jelek, laboratóriumi tesztek kiemelésével. Mindemellett a részletes kórtörténet és fizikális vizsgálat fontosságát is hangsúlyozzák.

Amikor a FUO hátterében *miliaris tuberculosis* feltételezhető és a kezdeti vizsgálatok negatívak, PCR gyorsteszt és megfelelő mintákból végzett kórszövettani és bakteriológiai vizsgálatok biztosítják a helyes diagnózist.

Intraabdominalis abscessus esetén az elhelyezkedés sokfélesége nehezíti a felismerést. Itt a megelőző betegségekkel való összefüggés figyelembevétele segít. Pl. Crohn-betegség utáni FUO oka gyakran intra- vagy retroperitonealis abscessus. Bacterialis endocarditist, biliaris tractus betegségeit követően viszont lép-, máj-, hasnyálmirigy-tályog van a titokzatos láz mögött.

Bacterialis endocarditiseknél, ahol a haemocultura negatív és az antibioticus kezelés miatt hiányoznak vagy elégtelenek a klinikai tünetek, serologiai teszt alkalmazása és transoesophagealis echocardiographia szükséges a kórisméhez.

Cytomegalovirusfertőzés gyanújánál a reactiv lymphocytosis és mérsékelt se. transaminase növekedés mellett CMV-IgM serologiai teszt vagy a vírus isolálása vérből erősíti meg a diagnózist.

Szerzők beteganyagában a *malignus lymphoma* volt a neoplasmával összefüggő FUO leggyakoribb okozója. Itt a biopsia a fő nyomravezető a gondos fizikális vizsgálat, CT- és csontvelővizsgálatok mellett.

Cellularis vesecarcinomára vagy *hypernephromára* kell gondolni mikroszkópos haematuria, erythropoetin túltermeléssel járó erythrocytosis esetén. Biopsia megerősíti az eredményt.

Pitvari myxoma jelenlétének igazolása szinte mindig echocardiographiával történik.

A collagen vascularis betegségek közül a juvenilis rheumatoid arthritis, arteritis temporalis, poliarteritis nodosa aetiologiai szerepének lehetőségét említik meg. Ezeknél a klinikai tünetek, biopsia, arteriographia vagy a glycocorticoid kezelésre való drámai válasz vezetnek el a kóreredethez.

Egyéb betegségek körében a sarcoidosisok, haematomák, subacut thyreoiditis, mesterséges lázak, familiaris mediterran láz, drogláz előfordulására, a felismerésükkel kapcsolatos diagnosztikai nehézségekre kell tekintettel lenni az ismeretlen eredetű lázak okának kutatása közben.

Sike Teodóra dr.

UH-vezérelt szövethenger mintavétel a máj haemangiomák diagnosztikájában. Heilo, A., Stenwig, A. E. (Dept.'s of Radiology and Pathology Norwegian Radium Hospital, Oslo, Norway): Radiology, 1997, *204*, 719.

A májban lévő haemangiomák 20% gyakorisággal fordulnak elő a felnőttekben. Bár a különböző képalkotó módszerekkel (UH, CT, MR, angió, izotóp) sokszor pontosan diagnosztizálhatók, de vannak olyan esetek, ismert malignus betegség, amikor a máj gócos elváltozásának minél rövidebb időn belüli pontos szövettani diagnózisa elengedhetetlen. A finomtűvel (20–22 G) végzett aspirációs mintavétel a haemangiomáknál sokszor eredménytelen, mert a kenet csak vért tartalmaz. A szerzők az UH-vezérléssel, 18 G vastagságú biopsziás eszközzel végzett szövethenger mintavételek eredményességét ismertetik. 10 év alatt 491 fokális májelváltozásból történt biopszia. Az UH-vizsgálatok alapján ezek közül 51 volt haemangiomára gyanús. A biopsziák eredményeként 29 gócos elváltozás haemangiomának, 6 pedig malignus folyamatnak bizonyult. 16 esetben a szövetmintavétel nem adott értékelhető eredményt. 18 betegnél a megelőző vizsgálatok során rosszindulatú folyamatnak véleményezett góchaemangioma volt. Az összesen 47 haemangioma szövettanilag egyértelmű volt. 16 biopszia álnegatív eredményt mutatott. A beavatkozások során súlyos szövődményt egyetlen esetben sem észleltek. Indokoltnak tartják a kérdéses esetekben haemangioma gyanújánál a szövethenger mintavétel elvégzését, mert azzal gyors diagnózishoz lehet jutni és a kivizsgálási idő is lerövidül.

Puskás Tamás dr.

Alkohológia

Francia paradoxon és a diabeteses betegek. Balkau, B. és mtsai (INSERM Unite 21, 16 Ave. Paul Vaillant Couturier, 94807 Villejuif Cedex, France): Diabetes Care, 1997, *20*, 1798.

A francia paradoxonnak („French Paradox") nevezett jelenség akkor vált ismertté, amikor kiderült az 1980-as évek elején, hogy Franciaországban a környező országok táplálékban történő zsírbeviteléhez hasonló étrendi zsírfelvétel ellenére az ischaemiás szívbetegségek aránya alacsonyabb, mint a többi országban. Ez az arány a halálozást tekintve 100 000 francia férfira vonatkoztatva 124, Angliában, az USA-ban ennek többszöröse. Ha mindezekhez hozzávesszük, hogy a francia férfiak egyéb kockázati tényezői (magas koleszterinszint, hypertonia, dohányzás) ugyancsak nem alacsonyabbak, mint más országokban, akkor az alacsony ischaemiás szívbetegség előfordulását a franciák fokozott borfogyasztásával lehet magyarázni.

A helyzet hasonló a francia diabeteses férfiak között más országok dia-

beteses férfiaihoz és azok ischaemiás szívbetegségben történő halálozási arányaihoz viszonyítva is. A szerzőcsoport 3 olyan tanulmányt hasonlított össze, melyek egyformán kb. 15 éven keresztül kísérték figyelemmel halálozás szempontjából azonos korú diabeteses betegek sorsát. Az amerikai (Rancho Bernardo Study) vizsgálat 893 nem diabeteses és 207 diabeteses férfi sorsát kísérte figyelemmel, a diabetesesek ischaemiás szívbetegség okozta halálozása 12,1/1000 páciens-év volt. Az angliai Whitehall Studyban normoglycaemiástól ismert diabetesig több mint 18 000 beteg sorsát követték, közülük 177 volt diabeteses. Az új diabetesesek ischaemiás szívbetegség okozta halálozásának aránya 28,1, a régebbi diabeteseseké 10,5/100 000 páciens-év volt. Végül a Paris Prospective Study adatai szerint a közel 200 új és régi diabeteses ugyanilyen halálozási aránya mindössze 5,6, illetve 6,5/1000 páciens-év volt.

Ezek az adatok bizonyítani látszanak, hogy a francia diabeteses férfiak (mérsékelt) alkoholfogyasztása ugyancsak protectiv tényezőnek vehető.

Iványi János dr.

Bioetika

A betegek tájékoztatásáról. Ellis, S. J., Matthews, C. (Dept. of Neurol., Keele Univ. Staffordshire, U. K.): Lancet, 1997, *350*, 1180.

Ha a beteg kellően tájékozottnak érzi magát, nemcsak a psychés distress csökken, de kedvező hatású lehet egészségi állapotára is. A szóbeli tájékoztatás átlag 40–50%-át a betegek nem jegyzik meg, elfelejtik. Egyszerű írásbeli tájékoztató 31-ről 70%-ra növeli azok arányát, akik megértik diagnózisukat. Legegyszerűbb, ha a beteg is kap egy példányt a háziorvosnak küldött levélből. *(Nálunk a beteg már régóta megkapja a háziorvosától. Ref.)* Szerzők a szakvizsgálat után 3 héten belül 130 betegnek postázták a „zárójelentést". Azonos számú beteg volt a kontroll. Egy hét múlva kérdőíves véleménykutatást végeztek. A zárójelentést kapott betegek a kontrollokénál valamivel gyakrabban tudták diagnózisukat (56 vs. 46%). Többen gondolták (79 vs. 65%), hogy a szakorvos közölte a rendelkezésre álló teljes igazságot. Jobban informáltnak ($p < 0,05$) érezték magukat, és 91%-uk helyeselte ezt az írásbeli tájékoztatást, de ez a kontrollokhoz képest gyakrabban ($p < 0,05$) okozott félelemérzést vagy súlyosabb anxietast.

Bár a betegek 76%-a világosnak és érthetőnek ítélte, talán mégse a legmegfelelőbb tájékoztatás az orvosnak orvos részére írt szakmai levele. Bármennyire is kívánatos volna, nagy forgalmú rendelésen kivihetetlen, hogy minden egyes beteg különkülön, egyéniségére szabottan kapjon tájékoztatást. És naivnak tűnik az a nézet is, miszerint annál jobb, minél részletesebben informált mindegyik beteg, mert ezáltal az eddigi baja(i) mellé egy újabbat (anxietas) kaphat.

[Ref.: A beteg intellektusától, figyelmétől, megjegyzőképességétől függően különbözhet, hogy a tájékoztatásból mit tart lényegesnek, figyelmet érdemlőnek, ill. megjegyzendőnek. Szakmai ismeretek híján nem is képes kiválasztani a lényeget, éspedig minél terjedelmesebb a tájékozató, annál kevésbé.

Ha az orvos tájékozott a beteg psychéjéről, intellektusáról el tudja dönteni, mit, mennyit és hogyan mondjon el. Az USA-ban azokban a forgalmas praxisokban, ahol az anamnézist nem az orvos veszi fel, az időmegtakarítás a beteggel való kontaktus rovására történik.

Az orvosi etika alapszabálya: Salus aegroti suprema lex. Szemben más értelmiségi szakmákkal vagy vállalkozásokkal, ahol az üzleti haszon legalább annyira fontos, mint az ügyfél tisztességes kiszolgálása, beleértve a tájékoztatást is, az orvos számára a beteg java, érdeke kell hogy az elsődleges legyen. A jó orvos mindig is tájékoztatta-felvilágosította betegét avégett, hogy saját érdekében helyesen tudjon dönteni, milyen beavatkozásba egyezik bele, vagy beszedi-e a javasolt gyógyszert. – Ha pedig a paternalisztikus magatartást kifogásoljuk, ne hagyjuk figyelmen kívül azt sem, hogy léteznek jóakaratú, gondos apák is, még ha úgy tűnik is, mintha ma valamivel kevesebben lennének, mint néhány évtizeddel ezelőtt.]

Szabó Rezső dr.

Felhasználhatók-e a persistaló vegetatív állapotban lévő betegek szervei transzplantációs célokra? Hoffenberg, R., Lock, M., Tilney, N. és mtsai (Transzplantációs Etika Nemzetközi Fóruma): Lancet, 1997, *350*, 1320.

A donorszervek hiánya korlátozza a transzplantációs programokat. Betegek halnak meg a már egyébként gyógyíthatatlan betegségben, mások pedig továbbra is költséges és sok megpróbáltatással járó dialízis kezelésre kényszerülnek. A szerzők arra keresnek választ, hogy vajon a persistaló vegetatív állapotban (továbbiakban PVS = Permanent Vegetative State) lévő betegek szervei felhasználhatók-e szervátültetésre, mihelyt megszületik a döntés a kezelés abbahagyásáról és lehetővé teszik a beteg halálának bekövetkeztét. Becslések szerint az Egyesült Államokban 10 000–25 000 felnőtt és 4000–10 000 gyermek PVS beteg van. Az Egyesült Királyságban ennél sokkal kevesebb, összesen talán 1000. Ez a szám mindazokat magában foglalja, akik már legalább három hónapja PVS betegek. Ezek közül sokan egy éven belül meghalnak, kezelésük során nem történik döntés terápia abbahagyásáról s így nem tekinthetők potenciális szervdonoroknak. Ez idáig már születtek olyan bírósági döntések, amelyek engedélyezték a kezelés abbahagyását és úgy tűnik, az esetek száma egyre növekszik, amint ez a gyakorlat egyre elfogadottabbá válik. Nyilvánvaló előnye volna annak, ha ez a potenciális szervforrás a transzplantációs programok rendelkezésére állna, de az ilyen javaslattal szemben ellenvélemények is elhangzanak.

Először is, továbbra is nagy a bizonytalanság és a nézeteltérés a PVS-sel, a magasabb agyi tevékenység megszűnésével és a még netán megmaradó tudat mértékével kapcsolatos definíciót és diagnózist illetően. A diagnózisban elkövetett hiba téves prognózist eredményezhet. Így tehát nem szabadna olyan döntést hozni, amely azon betegek életének végét jelentené, akikről feltételezik, hogy PVS-ben szenvednek. Andrews és kollégái azonban azt állítják, hogy pontosan diagnosztizálni lehet a PVS-t, ha a beteg állapotát egy tapasztalt orvoscsoport egy hosszabb időszak alatt kiértékeli és szerintük a téves diagnózistól való félelem nem szolgálhat

érvként a beteg életének megszüntetése ellen. Másodszor, az Egyesült Királyságban a Lordok Háza megengedte Tony Bland esetében, minden kezelés – beleértve a mesterséges táplálás és folyadékbevitel – beszüntetését. A fiatalember több mint három éve PVS-ban szenvedett, anélkül, hogy bármilyen jele lett volna annak, hogy cerebrális funkciója visszatér, vagyis a döntés azon az alapon született, hogy az agyi működés visszatérése igen valószínűtlen.

A szerzők olyan betegekből nyert szervek felhasználásának a lehetőségét tárgyalják, akiknél az a döntés született, hogy a kezelést abba kell hagyni és meg kell engedni a betegek halálának bekövetkeztét. Vajon milyen érvek hangozhatnak el szerveik transzplantációs célokra való felhasználása ellen, mihelyt a döntés megszületik és lehetővé teszik a beteg halálát? Először is, a jog különbséget tesz a halál passzív elősegítése és a halál aktív siettetése között. Az előbbi esetleg megengedhető, az utóbbi nem. Így tehát jogellenes lenne a beteg halálát szerveltávolítással okozni. Az egész agy vagy az agykéreg halálát jogilag a beteg halálának tekintik. Amikor a szív-tüdő működésének a mesterséges fenntartását beszüntetik, akkor a szív és a tüdő spontán működése gyorsan megszűnik, a keringés leáll, és az azonnali szerveltávolítás megengedhető. Ezzel ellentétben, a PVS beteg nem tekinthető halottnak, bár magas agyi tevékenysége már nincs, de van még agykérgi funkciója, és így jogilag nem halott az Egyesült Államok (egész agy) vagy az Egyesült Királyság (agykéreg) kritériumai alapján. A PVS esetében az életfenntartást a táplálék és a folyadék mesterséges biztosítása jelenti. Amikor ezt beszüntetik, a szív és a tüdő továbbra is működik egészen 10–12 napig, amikor is a kiéhezettség, az elektrolit egyensúlyának hiánya és a kiszáradás miatt e vitális szervek felmondják a szolgálatot. Erre az időre a szervek már nincsenek optimális állapotban és az átültetés sikere már nem biztosítható. Ahhoz, hogy életképes szerveket lehessen szerezni, a halált meg kellene gyorsítani, ami viszont jogellenes. Ha várnak a PVS betegek haláláig, miután a kezelést beszüntették, akkor a szervek már használhatatlanok, ha meg meggyorsítják a betegek halálát, akkor viszont jogellenesen cselekednek. Így tehát sokan azzal érvelnek, hogy a PVS betegek nem lehetnek megfelelő szervdonorok. Sőt, azok az egészségügyi dolgozók, akik a hozzátartozók beleegyezését igyekeznek biztosítani az elhunyt szervének megszerzése érdekében, olyan betegek esetében, akik az egész agy vagy az agykéreg halálának állapotában vannak, visszautasításra számíthatnak, ha hasonló kéréssel fordulnak a PVS betegek hozzátartozóihoz. Nem is szólva arról, hogy a közvélemény ellenállása az ilyen gyakorlattal szemben árthat az egész szervdonációs programnak.

Egy amerikai PVS-sel foglalkozó bizottság támogatta azt a nézetet, miszerint a persistaló vegetatív állapot állandónak tekinthető felnőtteknél és gyermekeknél is 12 hónappal a traumás sérülést követően. Ez idő után a „felépülés" már alig képzelhető el és ha meg is történik, szinte mindig súlyos károsodással jár. A nem traumás eseteket illetően, a 12 hónapos periódus 3 hónapra csökken. A 12 hónapos határidő az életfenntartó kezelés beszüntetésére olyan ésszerű periódusnak tekinthető, amelyet a Brit Orvosi Társaság és az Amerikai Neurológiai Társaság is támogat.

A kezelés beszüntetése mellett szól: a beteg családjának és az ellátóknak a hosszúra nyúlt megpróbáltatása, akik törődnek és ellátják azt a beteget, akinek az állapota sosem fog javulni; az ellátók nagy szakértelme, erőfeszítése és a pénz, amelyet az ilyen betegekre hiábavalóan áldoznak. Az éves összköltség, amit az Egyesült Államokban a PVS betegek életben tartására fordítanak, a becslések szerint egy és hétmilliárd dollár között van. Nem az orvosok felelőssége az élet mindenáron való fenntartása, különösen nem akkor, amikor a kezelés rendkívüli módon fájdalmas, káros vagy hasztalan. Ilyen körülmények között az orvos kötelessége a gyógyításra megszűnhet és ez a kötelesség áttevődhet a család, az ellátók vagy a társadalom érdekének képviseletére. Morálisan és az Egyesült Királyságban most már jogilag is, elfogadható a beteg halálának a meggyorsítása a kezelés beszüntetése révén.

Komoly kérdés, hogy mihelyt megszületik a döntés a PVS betegek életének a megszüntetésére, hogyan is kellene ezt gyakorlatilag megvalósítani. Vajon lassan kellene-e megengedni a halál bekövetkeztét, miután a mesterséges táplálást és folyadékpótlást beszüntetik, vagy indokolható-e egy gyorsabb módja az élet befejezésének? Mivel a PVS betegek úgy tekinthetők, mint akiknek már nincs tudatuk, valószínűtlen, hogy szomjúságot vagy éhséget tapasztalnak, amikor a táplálékot és a folyadékot tőlük megvonják. Egy gyorsabb életbefejezési cselekedet csökkentheti azt a súlyos megpróbáltatást is, amelyet a hosszan elhúzódó halál okoz a családnak, a nővéreknek és másoknak. Jelenleg az Egyesült Királyság és az Egyesült Államok joga lehetővé teszi, hogy bizonyos körülmények között a PVS betegek lassan meghaljanak, oly módon, hogy beszüntetik a terápiát, de semmilyen aktív lépés nem tehető a folyamat meggyorsítására.

Kérdés természetesen az is, hogy jogilag, morálisan vagy gyakorlatilag lehetséges-e szerveket nyerni PVS betegektől transzplantációs célra. Az a tény jelenti a legnagyobb akadályt szervük bármilyen célra való felhasználását illetően, hogy ezek a betegek jogilag élőknek tekintendők. Ha pedig az embernek várnia kell, amíg beáll a halál, amint ezt a jog előírja, akkorra a szervek már alkalmatlanok lesznek transzplantációra. A jog jelenlegi állása szerint nincs kiút ebből a dilemmából. Nem lehetséges a PVS betegek szerveit transzplantációra felhasználni. Bár a szerzők elismerik, hogy pszichológiai szempontból különbség van a beteg megölése és meghalni hagyása között, mégis úgy érzik, hogy függetlenül a halál módjának a jogi vonatkozásaitól, nincs világos erkölcsi különbség a nem tevés által előidézett meghalni hagyás és aktívan előidézett (pl. fatális injekció beadása) életkioltás között. A végeredmény ugyanaz.

Ha megváltozna a halál jogi definíciója oly módon, hogy magában foglalná a magasabb agyi funkció irreverzíbilis megszűnését, akkor lehetséges lenne a beteg életének az elvétele (még pontosabban: a szív megállítása, mivel a beteget halottnak nyilvánítanák) egy letális injekcióval, amely után el lehetne távolítani az átültetéshez szükséges szerveket, a beleegyezés megszerzésének a szokásos tiszteletben tartásával. Egy másik megközelítés az lenne, hogy az ilyen beteget továbbra sem lehetne jogilag halottá nyilvánítani, hanem inkább kivételeknek tekinteni azon jogsza-

bály alól, amely tiltja a beteg „megölését", hasonlóképpen, ahogyan ezt az anencephal csecsemő esetében már felvetették. Az egyik vagy a másik megoldás mellett szólna a humánum, a források hasztalan felhasználásának az enyhítése és alkalmas szervek szerzése transzplantációs célra. Ha egy orvoscsoport úgy dönt, a családtagokkal való konzultációt követően, hogy semmilyen további haszna nincs a kezelés folytatásának, akkor e csoportnak el kell különülnie és függetlennek kell lenni mindazoktól, akik szervdonációra várnak és attól az orvoscsoporttól, amely a szervkivételt és beültetést végzi.

A közelmúltban folyó vita az anencephal újszülöttekről mint potenciális szervdonorokról, összefügg a PVS betegekkel kapcsolatos kérdésekkel, mivel sok tekintetben hasonló problémáról van szó. Az Amerikai Orvosi Társaság Etikai Bizottságának az 1995-ös állásfoglalása szerint etikailag megengedhető, hogy az anencephal csecsemő szervdonorrá váljon, bár a jelenlegi haláldefiníció szerint az újszülött jogilag még él. Az anencephaliában jártas vezető orvosi szakértők és etikusok körében végzett felmérés szerint a megkérdezett orvosok kétharmad része tekinti az ilyen döntést „mélyen erkölcsösnek". Ha a közgondolkodás és a jog lehetővé tenné a PVS betegek szerveinek a felhasználását, akkor szükséges lenne, mint az abortusz esetében, az egyéni lelkiismereti szabadságnak a biztosítása, az orvosoknak és nővéreknek lehetővé kellene tenni az ilyen eljárásban való részvétel megtagadásának a jogát. Vallási, kulturális és más hagyományon alapuló okokból valószínűnek látszik, hogy ezt a javaslatot visszautasítják, ennek ellenére azonban a PVS betegek szerveinek hasznosítását szorgalmazó érvek elég meggyőzőnek látszanak ahhoz, hogy komoly viták kibontakozását indokolják.

Blasszauer Béla dr.

Etika jövendőbeli orvosok számára az USA-ban. Meijer van Putten, J. B. Ned. Tijdschr. Geneesk., 1997, *141,* 1938.

Amerikai orthopaed orvosoknak, mielőtt a praxisba mennének, előbb felelniük kell egy sorozat kérdésre a követendő etikájukról. A The New York Times szept. 17-i számában David Rothman, a Columbia Egyetem szociális etika docense ismerteti a vizsgát, a kérdéseket, melyekre feleletet kell adniuk az orthopaed orvosoknak 1995 elejétől kezdve. Ilyen kérdések szerepelnek: „Mi a teendő, ha a beteg elutasítja az ajánlott tanácsát?" vagy „Feltéve, hogy az ön kollégája morfinista..." Rothman szerint a pénzügyekre vonatkozó kérdések a legérdekesebbek. Tekintve a kérdések feltevésére, úgy látszik, az illetőknek fogalmuk sincsen, miről is van szó. „Ha ön rendszeresen kap segítséget egy sportorvostól és az munkájáért pénzt kér, mihez kell tartania magát?" A feleletek: „Fizess utalás szerint! Fizess évi átalányt! Fizess neki assistensi díjat! Oszd meg a rendelődet vele és fizess minden költséget! Társulj vele és fizesd a bérét!" A korrekt felelet az író szerint az utolsóként szereplő válasz. A választásnak nem szabad az anyagiaktól függőnek lennie, a kolléga esetenként a legjobb sebészhez is küldheti az illetőt. Egy gyógyszerfirma pl. „az orvoslátogatást nem használhatja arra, hogy más olcsóbb kiképzőt ajánljon, vagy a firmája fizesse a kongresszusi részvételi díjat, az orvoslátogató ráveszi a szervezőket, hogy csökkentsék a részvételi díjat. Az orvoslátogató pénzzel támogatja a résztvevőket az útiköltséggel és tartózkodási díjakkal, a gyógyszerfirma kifizeti az úti- és tartózkodási költségeket." Rothman szerint a helyes felelet: az orvoslátogató firmája segíti a tanfolyam résztvevőit a költségeknél és utazásnál. Rothman véleménye szerint az orthopaed orvosok keresete évi 400 000 dollár, nincsenek ráutalva a gyógyszerfirmára és amikor az orvosok minél kevesebbet teljesítenének a fizetésükért, nem szabadna a pénzt tenni az elérendő célnak. A feladott kérdésre a helyes válasz a legutolsó.

Ribiczey Sándor dr.

Konzultáció az interneten. Holland ügy. Meijer van Putten, J. B., Ned. Tijdschr. Geneesk., 1997, *141,* 1940.

A belga orvosi újság egy holland orvosról ír, aki szolgálatait ajánlja 50 dollár fejében. Az illető amszterdami és nőgyógyász, benne van a címtárban. Gyors diagnózist ígér és közvetítőként szerepelne elismert specialistáknál. De Morgen (szept. 12.) cikkében P. Backx megütközve ír a hirdetésről és szerinte az illető túl sokat enged meg magának. A belga orvosi újság próbára akarta tenni a hirdető Vermeulent és tanácsát kérte: fáj a torka, fáj a válla, különösen sportolásnál, fagylaltevésnél feje kezd fájni és jeges étel után fáj a gyomra. Két nap múlva kaptak egy kis levelet, melyben kérték a torokfájdalom leírását, melyik válla fájt, tartós volt-e a fejfájás, nem voltak-e savanyú regurgitációs panaszai. Erre mind adtak feleletet, de a válasz késett. A De Morgen a holland háziorvosi szövetségtől kért véleményt. Ez még nem ismerte a körülményeket, és „kellemetlen fejleménynek" ítélte az esetet. A diagnosist felállítani anélkül, hogy megvizsgálták volna a beteget, szokatlan és gyógyítást is ígérni, felelőtlenség lenne, modták. Vermeulen fedve van, mert az Internet Medical Klinik szerint nem tehető felelőssé a halálesetekért, ha betegségek és komplikációk egy orvosi hirdetésnél történtek.

Ribiczey Sándor dr.

Vitatott jogi segítség orvosi hibáknál. Meijer van Putten, J. B., Ned. Tijdschr. Geneesk., 1997, *141,* 1882.

Egy antwerpeni firma jogi segítséget kínál orvosi hibáknál, az elve „no cure no pay", de Belgiumban bojkottálják. A firma neve EuroClaim, elárasztja az orvosi rendelőket prospektusokkal. A belga orvosi újságban megjelent levél arról szól, hogy hasonló toborzókampány nem kap helyet a várószobákban. A De Morgen által megkérdezett háziorvos, Jos van Bracht sem tűri meg az ilyesmit a várószobájában. „Nevetséges, hogy éppen nálunk próbálják elsütni ezeket, bár a betegeink eléggé nagykorúsítottak, mindig jól jön, ha valaki segíteni igyekszik, de nehéz jelentkezni egy kárt okozó panasszal. Ha az ő tanácsaikat követnénk, akkor az orvosokat a gyógyulás elmaradásáért perelhetnék be." Az EuroClaim szóvivője szerint csak orvosi baklövések miatt kívánnak az orvosok ellen eljárni; ha a panaszt tevő csak amiatt elégedetlen, mert a kezelés nem hozta meg a várt sikert, elállnak a vádaskodástól. Az antwerpeni

ügyvédek szervezete tagjainak megtiltotta, hogy együtt dolgozzanak az EuroClaimmal. Az EuroClaim szerintük egy megbízó és az ügyvédek nem vállalhatják el egy harmadik tag képviseletét. Ha ezt elismerik, az antwerpeni firmának nem lesz sikere. EuroClaim az ügyvédek magyarázatát ostobaságnak tartja, szerinte a belgák tartanak attól, hogy amerikanizálódnak és majd Belgiumban is lesnek a kórházakban egy közlekedési balesetnél, hogy felajánlhassák magukat a kárvallottnak. De ez nem illik a belgákhoz, a kárvallottnak magának kell az első lépést megtennie. EuroClaim együtt akar dolgozni Hollandiával és Nagy-Britanniával és terjeszkedni akar Német- és Franciaország felé.

Ribiczey Sándor dr.

Csalás a rákkivizsgálásnál Németországban. Meijer van Putten, J. B., Ned. Tijdschr. Geneesk., 1997, *141*, 1988.

A német professzor, Friedhelm Hermann kollégájával, Marion Brachhal óriási csalást követett el, most ellentámadást indított (Nature, 1997, *389*, 105.). Hermann, aki tekintélyes ulmi egyetemi genetikai professzor, jóvátételt követel 10 millió márkáért, mert a bizottság igaztalanul vádolta csalással. Hermann nem ismeri be a vétkét. Csak a régebbi munkatársának, Marion Brachnak, aki jelenleg lübecki egyetemi tanár, volt értelme, hogy érdemeket szerezzen; ő elérte már régebben a célját, viszont Brachnak szüksége volt tudományos érdemekre, mivel ettől függött a kinevezése az egyetemnél. Marion Brach beismerte, hogy adatokat meghamisított a dolgozatában, de arra hivatkozik, hogy minderről Hermann is tudott. Utóvizsgálatokat indítottak meg 1988 utáni időkre, melyekben Hermann és Brach együtt dolgoztak a freiburgi egyetemen. Ezen idő alatt 12 dolgozatuk készült el. Ebből kifolyólag a freiburgi egyetem főnöke, Roland Mertelsmann, a freiburgi egyetem klinikai főnöke is vád alá került. Még nincsen nyilvánosságra hozva, hogy mindig történt-e csalás a dolgozatokban.

Ribiczey Sándor dr.

Az USA-ban egyszerűsítették az orvosi feljegyzésekhez való jutást. Meijer van Putten, J. B., Ned. Tijdschr. Geneesk., 1997, *141*, 1988.

Nemsokára meg fog jelenni az a törvény, hogy az amerikai orvosi feljegyzésekhez könnyebben lehet majd hozzá jutni. Megszüntetnek minden tilalmat ezen a téren és ezzel csökkenni fognak a csalások, melyeket az eddigi tilalom tett lehetővé. Kórházi alkalmazottak, vizsgálók, piackutatók jönnek elsősorban számításba (The New York Times, szept. 10.). Bírósági vizsgálatoknál a hatóság betekinthet az iratokba, ok a bankok és kábeltévétársaságok, piackutatók is. A Clinton-kormányzat a biztosítási csalások miatt adta meg ezt a lehetőséget a köznek (New York Times, júl. 17. és aug. 1.). A Medicare, mely az idősek biztosítója, szerint évente 23 millió dollár vész kárba, a teljes budget 200 millió dollár. Kérdés, hogy az új rendezés meghozza-e majd a várt eredményt; fennmarad még a kérdés, hogy a betegek megkapják-e a megfelelő kezelést, vajon nem egy előző kivizsgálás szerint fogják-e őket kezelni. A gyógyszeripar hajlamos elhallgatni a vizsgálati eredményeket és csak 20%-ukat teszi közzé. Rákbetegek emiatt feleslegesen kapják a kombinált kezeléseket, melyek nem kerültek közlésre. A gyógyszeripar visszatartja a vizsgálatok eredményeit. Ennek ellentmond a Knoll-firma esete, amely összehasonlító vizsgálatokat rendelt el a Synthroid néven eladott termékénél, mely levothyroxinból és generikus szerekből állt. Amikor kiderült, hogy nem hatásos, megtiltotta a gyógyszer forgalmazását (JAMA, ápr. 16.). Richard Ley, az Association of British Pharmacoceutical Indrustytől tudatta, hogy reagálni fognak a gyanúsításokra, tiltakozik az ellen, hogy visszatartják a vizsgálati eredményeket. „Ön is megkérdezheti az orvosi szerkesztőségeket, mért nem közlik a vizsgálatokat." A Schering Health Care orvos igazgatója mondta: „Mi felelősséget vállalunk tetteinkért, nincs semmi eltitkolnivalónk." Egyébként erről semmi dokumentáció nincsen. A Schering Website akkoriban létesült és még nem voltak hozzáférhetők az iratok. Dr. Jan Charmert, a Brit Cochrane Center igazgatója, aki támogatja az amnestia-iniciativot, értékeli a Schering kezdeményezését. Szerinte „ha az orvosok és tudósok akaratlagosan meghamisítják az eredményeket, töröltetnek az orvosi rendtartásból, az eredményeknek a visszatartása egy subtilisebb botlás, de talán éppen ezért sokkal ártalmasabb".

Ribiczey Sándor dr.

A dohányzás ártalmai

Dohányzási epidémia korai egészségi következményei Kínában. Egy 16 éves prospektív tanulmány. Chen, Z.-M. és mtsai (Clinical Trial Service Unit and Epidemiological Studies Unit, University of Oxford, Oxford, England. – Department of Epidemiology, Shanghai Medical University, Shanghai, China): JAMA, 1997, *278*, 1500.

A szerzők Sanghajban 9351 (6494 férfi és 2857 nő) 35–64 év közötti, főleg elektromos felszerelési tárgyakat előállító, 11 gyár dolgozóinak körében végeztek megfigyeléseket, vizsgálatokat, 16 éves követési periódusban (1973–77-től 1993-ig).

Adatgyűjtésük célja az volt, hogy feltárják a cigarettázás egészségi következményeit és meghatározzák a dohányzás okozta halálozás mértékét.

A vizsgálatok kezetén, részben kérdőíves módszerrel, megállapították az érintettek dohányzási, alkoholfogyasztási magatartását, egészségi és fizikális állapotát, munkaköri végzettségét, testmagasságát, testsúlyát, külön regisztrálták minden személy cholesterinszintjét, s valamennyi esetben készítettek nyugalmi EKG-t is.

A felmérésben részt vevők „alapstatusát" a vizsgálatok egész időtartama alatt rendszeresen ellenőrizték.

A kutatók megállapításai:

– A vizsgáltak közül a férfiak 61%-a, a nők 7%-a dohányzott. – Az erős dohányosok, azaz a naponta 20 vagy ennél több cigarettát is elszívók aránya a férfiak körében 46%, a nők között 11% volt. – A dohányzó férfiak 38%-a, a dohányzó nők 25%-a már 25 éves koruk előtt is dohányzott s közülük 56, ill. 24%-uk tartozott az erős dohányosok körébe. – A 16 éves követéses időszak alatt a dohányzók és nem dohányzók száma lényegesen nem, csupán kisebb mértékben módosult.

– A megfigyelési periódus során 1088 személy, 881 férfi és 207 nő, a

vizsgáltak 12%-a meghalt: 403-an rákos (főleg tüdő-, nyelőcső- és májrák), 384-en szív és agyérrendszeri (CHD, stroke), 93-an krónikus obstruktív légzési (COLD), 130-an pedig más ismert megbetegedésben. 33 esetben a halál oka ismeretlen maradt. – Azon férfiak körében, akik 25 éves koruk előtt szoktak rá a dohányzásra: kétszer nagyobb volt a halálozás mértéke, mint azok esetében, akik csak a későbbi életéveikben váltak dohányossá. Emellett még a naponta elszívott cigaretták száma is nagymértékben befolyásolta a halálozási arányok változását, alakulását (dózisfüggőség). – A vizsgált férfiak dohányzással összefüggésbe hozható halálozási aránya az összhalálozás mintegy 20%-a volt. Ezen, a dohányzás okozta halálozásokért egyharmad részben tüdőrákos kórfolyamat, egyharmad részben egyéb rákos megbetegedés, egyharmad részben pedig más eredetű (szív, ill. légzőszervi) betegség volt a felelős. – A kísérletben érintett kisszámú nő között ugyan kevesen dohányoztak (7%), de az adatok egyértelműen igazolták, hogy a nők dohányzása körükben is fokozta a halálozás mértékét, mégpedig az érrendszeri és légúti betegségekben meghaltak arányainak növelése által. A számok alapján bizonyítható, hogy a nők összhalálozásának 5%-ában a halálozásokért a dohányzás volt okolható.

A szerzők összegző értékelése:

Kínában a dohányzás ma már fő haláloki tényező.

Az országban a jövőben a dohányzás okozta halálozás további növekedése várható. Az indokok a következők: 1972-től 1992-ig az országban gyorsan és lényegesen emelkedett a cigarettafogyasztás. – Két évtized alatt a férfiak napi „cigarettafejadagja" több mint kétszeresére nőtt; – A dohányzási járvány terjedése a fiatalabb korosztályt sem hagyta érintetlenül: körükben is egyre többen váltak dohányzóvá.

Pákozdi Lajos dr.

A dohányzás paradox hatása praeeclampsiás terhességekben: a dohányzás csökkenti az előfordulást, de növeli a perinatalis halálozás, a lepényleválás és retardált növekedés gyakoriságát. Cnattingius, S. és mtsai (Department of Cancer Epidemiology, University Hospital, S-75185 Uppsala, Svédország): Am. J. Obstet. Gynecol., 1997, *177*, 156.

A szerzők 317 652 szülést mértek fel. A perinatalis halálozás 1931 volt. Az anya dohányzása a perinatalis halálozás, placentaabruptio és a retardált növekedés gyakoriságának növekedésével társult, ami arányos volt a dohányzás mértékével. Az enyhe praeeclampsia fokozott mértékben társult lepényleválással (10/1000) és retardált magzatnövekedéssel (11%), de a perinatalis halálozás nem növekedett gyakoriságban. A 238 eclampsiás között 7 perinatalis halálozás (29/1000 szülés) volt. A súlos praeeclampsia–eclampsia csoportot közösen véve a perinatalis mortalitás gyakorisága lényegesen megnövekedett (22/1000), ugyanígy az abruptióé (26/1000) és a retardált növekedésű magzatok születése (25%).

A nem dohányzók között az enyhe praeeclampsia gyakorisága 2,6 és a súlyosaké 1,1%. A dohányzók között pedig 1,7% vs. 0,7%. Az anya dohányzása dózistól függően növeli a perinatalis halálozás, lepényabruptio és retardált növekedés kockázatát. Az enyhe praeeclampsia szignifikánsan fokozza az abruptio és a retardáltság rizikóját, de nem a perinatalis halálozását. A súlyos praeeclampsia viszont szignifikánsan növeli a perinatalis mortalitás, lepényabruptio és retardáltság kockázatát. Az anyai dohányzás növeli a perinatalis mortalitás, placentaabruptio és retardáltság gyakoriságát, ami lényegesen nagyobb a súlyos praeeclampsiás terhesekben, mint a nem hypertensiv terhességekben. Súlyos praeeclampsiában az erős dohányzóknak gyakoribb a perinatalis mortalitásuk (23,8-ról 36,2%-ra/1000), az abruptio (31,2-ről 67,3-ra/1000) és a retardáltak (28%-ról 67,6%-ra növekedett). A dohányzó nem hypertoniások között a perinatalis halálozás 6,3-ról 9,6/1000-re, az abruptio 5,0-ről 10,0 /1000-re és a retardáltak aránya 3,5%-ról 8,5%-ra nőtt. Az enyhe praeeclampsiával szövődött terhességben a dohányzás növeli az abruptio és a retardáltak gyakoriságát, ami lényegesen nagyobb, mint a nem hypertensiv terhességekben.

A dohányzás, bár csökkenti a praeeclampsia előfordulását, de ha mégis bekövetkezik, a kimenetel rosszabb, mint a nem dohányzókban. Különösösen a súlyos praeeclampsiáé vagy eclampsiáé, amikor erős dohányzóban (≥ 10 cigaretta/nap) megnövekedett perinatalis mortalitással társul 12/1000, az abruptio rátája 36/1000 és a retardáltak gyakorisága 40%. A dohányzással kapcsolatos nem hypertensiv terhességi ráta növekedése a perinatalis mortalitásban 3/1000, a placentaabruptióban 6/1000 és a retardáltságban 5%. Enyhe praeeclampsiás terhességben a dohányzás szignifikánsan növeli az abruptio és a retardáció gyakoriságát, de a perinatalis halálozását nem.

A lehetséges védő mechanizmusok ellenére, ha a dohányzó terhesben praeeclampsia fejlődik ki, lényegesen növekszik a kedvezőtlen tehességi kimenetel, a dohányzás és praeeclampsia a foetoplacentaris keringésre való együttes hatásának eredményeként. A dohányzás, bár prae-eclampsiával együtt ritkábban fordul elő, de amikor társul vele, a terhesség kimenetele kétségtelenül kedvezőtlen. A dohányzásnak és a prae-eclampsiának hasonló a hatása a foetoplacentaris keringésre és a kettő kombinált kitétele lényegesen növeli a veszélyt a hátrányos tehességi kimenetelre. A perinatalis mortalitásnak, abruptiónak és retardáltság gyakoriságának a dohányzással kapcsolatban nagyobb a növekedése, mint nem hypertensiv terhességekben. A dohányosok, akikben a prae-eclampsia kifejlődik, a kedvezőtlen tehességi kimenetel nagyon nagy veszélyének vannak kitéve.

Jakobovits Antal dr.

Terhesség, ultrahangszűrés és dohányzás. Eurenius, K. és mtsai (Department of Obstetrics and Gynecology, Akademiska Hospital, S-75185 Uppsala, Svédország): Gynecol. Obstet. Invest., 1996, *42*, 73.

Az anya terhesség alatti dohányzása a születési súly csökkenésével, a perinatalis magzati mortalitás és a hirtelen újszülött halál szindróma gyakoriságának növekedésével társul, ezért fontos megelőzhető rizikótényezőnek tekintik. Az általános információk és dohányzásellenes programok ellenére a dohányzó nők többsége a terhesség alatt is tovább dohányzik és néme-

lyik országban a dohányzók száma szaporodik, különösen a fiatal nők körében.

A szerzők 300 nőt és partnereiket mérték fel, akik ultrahangszűrésre jártak. Terhesség előtt a nők 22 és a férfiak 21%-a rendszeresen dohányzott. A terhesség tudomásulvétele után a nők 54%-a és a férfiak 19%-a változtatott a dohányzási szokásán. Az ultrahangvizsgálat előtt a nők 54%-a és a férfiak 49%-a képesnek tartotta magát arra, hogy terhesség esetén lemond a dohányzásról. Az erősen dohányzó nők a dohányzás elhagyására kevésbé becsülték képességüket. A szerzők az ultrahangszűrést a dohányzás elleni program szerves részeként vélik használhatónak.

Jakobovits Antal dr.

MEGRENDELHETI külföldre bárhová, forintfizetés mellett

az ORVOSI HETILAP-ot

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

Meghívó

Az **Osteoporosis Betegek Klubja** tisztelettel meghív minden érdeklődőt az alábbi rendezvényekre.

Előadások az osteoporosisról

Helyszín: Az Országos Egészségbiztosítási Pénztár Előadó termében (Budapest XIII., Váci út 73/A)

Program:

- Mit kell tudni a menopauzás nők hormonpótló kezeléséről.
  Előadó: *Prof. Dr. Marton István* a MÁV Kórház és Rend. Int. Szülészet-Nőgyógyászati oszt. vez. Főorvosa
  Időpont: *1998. április 20. hétfő 16 órakor*
- Mit tehetünk a csontritkulás és szövődményeinek megelőzésére.
  Előadó: *Dr. Bossányi Ada* egyetemi adjunktus SOTE Ortopédiai Klinika
  Időpont: *1998. április 25. hétfő 16 órakor*

Minden alkalommal 20 perc gyógytorna betanítás, amit Gardi Zsuzsa a Gyógytornász Társaság elnöke vezet.

Minden érdeklődőt szeretettel várunk.

Kutatási Pályázati Felhívás

A Népjóléti Minisztérium tudományos kutatási pályázatot ír ki 1998–99-re.

Az elbírálásnál előnyben részesülnek:

- Az orvostudomány, az egészségügyi kutatás K + F tevékenységi körébe tartozó tudományos munkák.
- Krónikus májbetegségek etiopatogenezise, diagnosztikája, terápiája, gondozása.
- Az egészségügyi ellátás javítását szolgáló klinikai farmakológiai kutatás.
- Klinikai immunológia – a megelőzés, a diagnózis, a prognózis javítása, a terápia hatékonyabbá tétele.

Pályázni lehet új pályázattal 2 éves időtartamra. A pályázatot a Népjóléti Minisztérium pályázati lapján kell benyújtani 200 000–1 000 000 Ft közötti éves támogatásra. Azok a témavezetők, akik már elnyertek pályázatot 1997-ben, azok nem nyújthatnak be tématervet.

Formai hiba esetén a pályázat nem kerül elbírálásra.

A pályázati lapok a kutatóhelyeken (egyetemek, országos intézetek, kórházak) és az Egészségügyi Tudományos Tanács Titkárság Kutatásszervezési Osztályán szerezhetők be (Budapest, 1051 Arany János u. 6–8. 337. számú szoba).

A pályázatokat 2 példányban az Egészségügyi Tudományos Tanács Titkárság Kutatásszervezési Osztályára kell benyújtani *1998. június 1-jéig.*

3M Egészségügy

LITTMANN™ CSEREAKCIÓ

Az Ön használt fonendoszkópja nálunk 3250 Ft-ot ér!
Amennyiben:

- az alábbi üzletek bármelyikét felkeresi
- beviszi régi, bármilyen márkájú fonendoszkópját
- megvásárol egy akciós, csúcsminőségű Littmann™ Master Classic II fonendoszkópot egy hagyományos Littmann™ Classic II S.E. áráért

Anita Rehab Szaküzlet - **Balassagyarmat,** Rákóczi u. 138. ☎ 35-300-633 ♦ Prima Protetika Kft. - **Békéscsaba,** Gyulai u. 35. ☎ 66-441-137 ♦ Szinán Gyógyászati Bolt - **Bicske,** Ady E. u. 7. ☎ 22-350-453 ♦ Margit Med - **Budapest,** Margit krt. 38. ☎ 212-5553 ♦ Mikrolab Gmk. - **Budapest,** Fő u. 68. ☎ 212-8805 ♦ Hajdúmed Kft. - **Debrecen,** Dózsa Gy. út 1-3. ☎ 52-417-733 ♦ Med-Dent Depo - **Gyöngyös,** Pesti u. 12. ☎ 37-311-421 ♦ Wolf Kkt. - **Győr,** Szigethy Attila út 78/A. ☎ 96-428-160 ♦ Medicina Informatika Kft. - **Kaposvár,** Virág u. 11. ☎ 82-414-617 ♦ Medident Kft. - **Kecskemét,** Batthyány u. 22. ☎ 76-329-371 ♦ Meditrade Bt. - **Miskolc,** Futó u. 13. ☎ 46-369-725 ♦ 2M Mohács Med - **Mohács,** Jókai u. 2. ☎ 69-322-312/12 ♦ Orvosi Műszerbolt - **Nyíregyháza,** Kert köz 1. ☎ 42-461-285 ♦ Orthoprofil Kft. - **Pécs,** Rókus u. 11. ☎ 72-310-356 ♦ Anita Rehab Szaküzlet - **Salgótarján,** Alkotmány u. 5. ☎ 32-316-186 ♦ Paracelsus Eü. Ker. Bt. - **Szeged,** Fekete Sas u. 14. ☎ 62-312-044 ♦ Med szerviz - **Székesfehérvár,** Nagyszombati u. 165. ☎ 22-305-979 ♦ Csuka Kft. - **Szekszárd,** Wosinszky ltp. 20. ☎ 74-311-513 ♦ Sanitas Gyógyászati Szaküzlet - **Szolnok,** Batthyány u. 6. ☎ 56-375-026 ♦ Aladdin Kft. - **Szombathely,** Paragvári u. 15. ☎ 94-328-322 ♦ Texért Omker Bolt - **Veszprém,** Jutasi u. 59. ☎ 88-425-682 ♦ Meditechnik Bt. - **Zalaegerszeg,** Rákóczi F. út 9. ☎ 92-325-064

Akciónk 1998. április 20-tól június 6-ig tart, amelynek keretében vásárlóinknak egy szív- és tüdő auszkultációs példákat tartalmazó CD-t is adunk ajándékba.

Visine®

SZEMCSEPP

...HA

A SZÉNANÁTH

AZ ALLERGI

A TELEVIZI

A SZÁMÍTÓGÉ
KÉPERNYŐ

A SZEMFESTÉK

A SZEMKRÉ

A KONTAKTLENCS

A SZENNYEZETT LEVEG

AZ USZODA VÍ

KIFÁRASZTJ
BÁNTJA A SZEMÉ

Pfizer

Társ a gyógyításban

Recept nélkül kapható!

A szemcsepp hatóanyaga szimpatomimetikus hatású. A gyulladást érszűkítő hatása révén csökkenti. ***Hatóanyag:*** *tetryzolinium chloratum.* ***Ellenjavallat:*** *glaucoma.* ***Alkalmazás:*** *naponta háromszor 1-2 csepp mindkét szembe. A szemcsepp fertőződését elkerülendő a műanyag tartály csúcsa ne érintkezzék egyéb felülettel. Kontaktlencsét viselők a szemcsepp használata előtt a lencsét távolítsák el.* ***Mellékhatás:*** *égő, fájó érzés és reaktív hyperaemia.* ***Figyelmeztetés:*** *használata csak a szem enyhe gyulladása esetén ajánlott. Ha a tünetek 48 órán belül nem javulnak ill. fokozódnak, alkalmazását abba kell hagyni és az orvost erről tájékoztatni szükséges. Csecsemőknek és kisgyermekeknek csak orvosi javaslatra alkalmazható.* ***Eltartás:*** *szobahőmérsékleten, felbontás után legfeljebb egy hónapig.*

® A Pfizer Inc. NewYork védjegyzett nev

Ingyenes információs vonal 06-80-20-40-20

A fáradt és gyulladt szemek megnyugtatására

BESZÁMOLÓK

A Brit Orvostörténeti Társaság
17. kongresszusa
Bristol, 1997. szeptember 3–6.

A délnyugat angliai egyetemi városban, Bristolban tartották az angol orvostörténészek 17. nemzeti kongresszusukat. Bristolról tudni kell, hogy itt született Richard Bright, a múlt század neves angol orvosa, aki többek között vesepatológiai vizsgálatairól volt híres és – tiszteletére – a belgyógyászati jellegű vesebetegségek egy részét Bright-kórnak nevezzük. Bright a londoni Guy Kórházban dolgozott, ahol Addison és Hodgkin is.

Bristolban működik a Doctor Richard Bright Society, amit Campbell MacKenzie dr. alapított 1980-ban, aki a bristoli Renal Unit igazgatója volt 1969-től, néhány éve már nyugdíjas. A Társaság titkára (Hon. Secretary) a bölcsész Diana Berry MA angol tanárnő, aki a bristoli egyetemen végzett és ott is tanít. Az ő meghívásuk alapján vettem részt a kongresszuson.

Richard Bright fiatal orvos korában (1815-ben, a bécsi kongresszus után) Magyarországon járt, és hazatérve 1818-ban Edinburghban egy vaskos, nagy méretű könyvet adott ki utazásáról, képekkel illusztrálva, Travels in Lower Hungary címmel. Mintegy három évtizede részletesen foglalkoztam Richard Bright munkásságával és utazásaival, és azóta is kapcsolatban vagyok Pamela Brighttel, Richard unokahúgával (már harmadik generáció), aki maga is nővérként dolgozik a betegekért, ma is (80 év felett) egy londoni rák-kórházban. Hazafelé Londonban, South Kensingtonban találkoztam az idős hölggyel, akiből fiatalok számára is példaként szolgáló derű és életöröm sugárzik. Pamela Bright is számos könyvet adott ki. Talán a leghíresebb műve a „Life in our hands" című, amelyben II. világháborús szomorú élményeit írta le, a normandiai partraszállás kapcsán a brit hadseregben egészségügyi nővérként szolgált. (Nővére, aki közel a kilencvenhez, ugyancsak életörömmel teli, a háború alatt Churchill hivatalában a németek titkos kódja megfejtésén dolgozott. A Bright nővérek 1998-ban baráti látogatásra Magyarországra készülnek; Pamela már járt itt 1983-ban, amikor több Richard Bright-emlékhelyet látogatott meg, pl. Keszthelyen is.

Ezek az adatok magyarázatul szolgálnak bristoli meghívásomhoz. A kongresszusra a városközponttól néhány kilométerre, a híres Churchill Hall-ban került sor. Nevét Sir Winston Churchillről kapta, aki maga is az egyetem hallgatója és később kancellárja volt a 30-as években, és az épületegyüttes létrehozásában és berendezésében aktívan szerepet vállalt. A kongresszusi épületkomplexummal szemben, az út másik oldalán egy park közepén van az az épület, The Holmes, ahol a II. világháború idején Eisenhower tábornok, a későbbi amerikai elnök, titkos helyen tartózkodott és innen irányította az amerikai csapatokat.

A megnyitó előtti este közös vacsora után dr. Campbell MacKenzie szellemes, könnyed stílusú, vetített képes előadásban számolt be vitorlás yachton tett világkörüli útjáról (nem egyedül volt, mint Fa Nándor, de ő volt a kapitány).

A másnapi megnyitót követően az egyik előadást a magánbeszélgetésekben a magyar szakmai kapcsolataival is dicsekvő neonatológus, a bristoli Peter Dunn professzor tartotta, a bristoli William Cadoganról (1711–1797), aki Nagy-Britanniában az újszülöttgondozás atyja.

A Bristoli Orvostörténeti Társaság (ilyen is van!) elnöke, a törékeny kedves idős hölgy (ugyancsak 80 év felett) dr. Beryl Corner (gyermekorvos) dr. Elisabeth Blackwellről (1821–1910) tartott előadást, az első nőről, aki az Egyesült Királyság 1859. évi orvosi regiszterében szerepel. Érdekes volt megfigyelni, hogy Angliában hölgyek magas életkorban is aktívan dolgoznak, igaz nem feltétlen vezető munkakörben. Talán ez az életderűjük titka!

A főtitkár Diana Berry egy francia vesekutató orvosról és történészről, Pierre Rayerről tartott előadást, aki abban a korban élt, amikor Richard Bright is.

Ezután következett előadásom Doctor Richard Bright's travels in Hungary címmel, amiben összefoglaltam az eddig ismert adatokat. Új volt előadásomban, hogy elmondtam: a pathologiát előadó Baló József professzortól medikusként hallottam először a Bright-kór ismertetése kapcsán 1959-ben, hogy Richard Bright Magyarországon járt és ennek alapján – egy évtized múlva – kezdtem foglalkozni a témával, ami első orvostörténeti érdeklődésem volt. Ismertettem röviden Baló professzor életét és munkásságát is annak kapcsán, hogy a közelmúltban volt születése centenáriuma. Előadásomhoz, amit nagy számú képpel és térképpel illusztráltam, és szerénytelenség nélkül mondhatom, sikere volt, több kedves érdeklődő hozzászólást kaptam és a szünetben is többen jöttek hozzám, hogy elmondják budapesti élményeiket, jó benyomásukat hazánkról.

A kongresszuson mintegy 100–150-en voltak jelen az Egyesült Királyságból (számos ismerős, akikkel nemzetközi kongresszusokon szoktam találkozni). Külföldről Keletről még a moszkvai Tatjana Szorokina volt ott, akit ugyancsak régóta ismerünk (érdekes, hogy soha nem járt hazánkban!). Szorokina professzornő előadása a krími háború (1853–1856) tengerészeti orvoslásáról szólt. Az 1996. évi Kos szigeti nemzetközi orvostörténeti kongresszusról ismerjük (de Budapesten is járt) a török dr. Demirhan Erdemir professzornőt Isztambulból, ő Galenus témában adott elő. Néhányan az Egyesült Államokból is adtak elő, pl. Jacoby New Yorkból a Newfoundland-i medicináról 1948-ban.

A kongresszus idején volt a tragikus körülmények között meghalt Princess Diana of Wales (csak így említették nevét!) temetése. A kongresszus ugyan hivatalosan nem emlékezett meg róla, de a temetés idején megszakította munkáját és az előadótermekben felállított tv-készülékeken mindenkinek alkalma volt követni a szertartást és a temetési menetet. Tele voltak a termek.

A kongresszus idején a szünetekben (csak akkor volt nyitva) alkalmi kiállításon láthattuk a régi orvosi könyvekben gazdag bristoli egyetemi könyvtár legértékesebb darabjait. Néhány újabb orvostörténeti munka vásárlására is volt lehetőség, pl. Diana Berry és Campbell MacKenzie Richard Bright-ről írt monográfiájára.

Éppen Diana temetése miatti nagy tömeget elkerülendő, nem siettem vissza Londonba, így egy napon Bath-ba és egy másik napon a walesi Cardiffba kirándultam, számos – részben orvosi, orvostörténeti – élménnyel gazdagodva. hazafelé Londonban természetesen a legnagyobb élmény Pamela Brighttel való találkozás volt. Ezenkívül egyik délelőtt a Guy Kórházban is jártam és meglátogattam ott a Gordon Múzeumot, a híres kórház orvosi múzeumát. A múzeum első kurátora Thomas Hodgkin volt. Számos eredeti, formalinos készítményt is láthattam. Jó volt megfigyelni, hogy a múzeum részt vesz a medikus oktatásban és a postgradualis képzésben, számos tanulócsoporttal találkoztam. És a legmodernebb számítógépes kutatás jól megfér a klasszikus kiállítási tárgyak között. J. J. Daws úr, a múzeumban a vezetőm, elmondta, hogy már készülnek Hodgkin születése bicentenáriumára.

Szakítottam időt arra is, hogy az Orvosok Házát (Domus Medica of the Royal Society of Medicine) is felkeressem a Wimpole Streeten. Gyakorlati célt szolgált pl. egyik érdeklődésem. Van lehetőség arra, hogy külföldi is tag legyen és a London központjában lévő házban viszonylag olcsón, kényelmesen – éjszakánként 48 fontért – megszálljunk. Ez talán nagyon olcsó az angoloknak. De nekünk magyar látogatóknak még mindig olcsóbb a jelenleg kb. 30 fontért kapható szállás a városban egy szállóban. Igaz, az nem az Orvosok Háza!

Az egész út során tapasztalhattam az angol lakosság mélységes gyászát, amit Princess Diana of Wales tragikus halála során éreztek.

Honti József dr.

KÖNYVISMERTETÉSEK

Simon Mills: Kiegészítő (komplementer) gyógymódok
Golden Book Kiadó 1997, 1–240.

Napjainkban világszerte nagy viták dúlnak a „hagyományos" és sokhelyütt még ma is „alternatív"-ként megjelölt gyógymódok értéke körül. Az ésszerű kompromisszumra törekvők körében azonban inkább a „kiegészítő" („komplementer") jelző használata terjed el, amely kifejezi, hogy a racionális terápia mellett – és nem annak „alternatívája" gyanánt – helye van a gyógyítás tudományosan nehezen vagy egyáltalán nem bizonyítható terápiás módszereinek is.

A párbeszéd hazánkban megindult. Éppen ezért csak helyeselni lehet, hogy egyre több olyan írásos mű lát napvilágot, amely ezt a szemléletet tükrözi. Ezek közé tartozik ez a könyv, amelynek már a címében is holisztikus szemlélet érvényesül: „Kiegészítő (komplementer) gyógymódok".

Az olvasó a magyar orvosi irodalomban még alig ismert fogalmazási és szerkesztési módszerrel találkozik. A szerző 30 beteg konkrét, rövid anamnézisét ismerteti, majd felsorakoztatja hat különböző gyógymód (akupunktura, chiropraktika, kemeopátia, fitoterápia, osteopathia-naturopathia, általános orvostan) elismert szakemberének véleményét: hogyan diagnosztizálná és kezelné az adott páciens ismertetett betegségét. ugyanakkor józan mértéktartással nyilatkozik a „nyugati" medicina álláspontjáról is, és ezt mérvadónak tekinti. Két betegségről esetismertetés nélkül emlékezik meg (AIDS, rák), és e kórképekben a kiegészítő gyógymódok értékéről is visszafogottan mond véleményt.

A könyv érdeme, hogy az esetismertetések előtt összefoglalja az egyes kiegészítő gyógyeljárások elméleti alapjait, alkalmazásuk lehetőségeit és korlátait, a várható hatást vagy a hatástalanság ismérveit. Ezen ismeretek eddig többnyire hiányoztak az egészségügyi szakemberképzés tananyagából, és ezért valamennyi érintett fél számára rendkívül hasznosak. E fejezetre annál is inkább szükség van, mert a „Bevezető"-ben Molnár Péter egyetemi tanár tollából ezt olvashatjuk: „Jelentős állomásához érkezett ugyanis a természetgyógyászat Magyarországon a törvényes szabályozás megteremtésével. Ezzel a komplementer (alternatív) gyógymódok iránti folyamatosan növekvő érdeklődés mind „szolgáltatói" mind „fogyasztói" oldala számára a biztonságérzet fokozódását érhetjük el.

A fordító Borodi Judit kitűnő munkát végzett. Ebben segítségére volt a négy lektor (Jávor Tibor, Pálos Miklós, Ormos Gábor, Turiák György) is, akik az egyes fejezeteket alaposan átnézték. Csak egyet lehet érteni vele akkor, mikor a Fordító Előszava c. részben ezt írja: „bízom abban, hogy e könyv is hozzájárul ahhoz, hogy a konvencionális és komplementer medicina közötti feszültségek csökkenjenek, s a közös cél, a betegeken való segítés és az ennek érdekében végzett „teammunka" kerüljön előtérbe".

A recenzió szerzőjének is ez a véleménye.

Eckhardt Sándor dr.

Lampé László–Szállási Árpád: Medicina in nummis Debreceniensis. Debrecen, 1997 448 oldal, magyar, angol és német nyelven, 163 színes ábrával, díszes bőrkötésben.

Reprezentatív, tekintélyt parancsoló megjelenésű (és súlyú) kötetet tarthat kezében a szerencsés olvasó. Az elegáns, aranyozott mélybordó borítást elöl Debrecen város, hátul a kiadó Debreceni Orvostudományi Egyetem címere díszíti. Az impozáns, egyúttal ízléses külsőt hét lokálpatrióta cég és intézmény támogatása tette lehetővé, így a könyv méltóképpen képviselheti a helyi kulturális hagyományt.

Az illusztris szerzők a teljesség igényével gyűjtötték össze a városuk egészségügyével, elsősorban orvosegyetemével kapcsolatos, túlnyomó többségében numizmatikai vonatkozású anyagot. A tanulmánynak is beillő bevezetésben áttekintik a hazai medicinális numizmatika eddigi főbb eredményeit, ezzel az olvasó számára felvázolják a kultúrtörténeti hátteret, amelybe saját munkájuk is beilleszkedik.

A katalógus első része rövid életrajzok és a portréérmek bemutatása segítségével a megörökített személyekkel ismertet meg, ábécé sorrendben Aczél Györgytől („kis Aczél") Zajácz Magdolnáig. A 72 mű legnagyobbrészt az utolsó három évtizedben készült. A legtöbb alkotással természetszerűen a városban élő művészek szerepelnek. Az ábrázoltak között a legnagyobb számban a sebészek, szemészek, valamint az élettan tudósai vannak jelen (7–7, illetve 6). Ezenkívül még a belgyógyászat, bőrgyógyászat, szülészet, anatómia és gyógyszerkutatás művelői sorából kerültek ki legalább hárman. Kilencen voltak vagy ma is a Magyar Tudományos Akadémia tagjai, harmincheten pedig a DOTE professzorai. Mások pályájuk egy szakaszában álltak kapcsolatban a várossal. Néhányuk munkássága külföldön teljesedett ki, de van, aki külhonból tért vissza az alma materba. A számos nemzetközileg ismert név példaként szolgálhat a mai hallgatóknak. (Jó lenne az ő számukra is hozzáférhetővé tenni a könyvet – papírkötésű kiadásban.)

A bemutatott érmek között vannak valódi ritkaságok is. Ilyen Beck Ö. Fülöpnek az 1939-ben Huzella Tivadarról készített műve, amelynek egyetlen ismert példánya a Magyar Nemzeti Galériában található. Éremművészetünk más klasszikusainak az alkotásaival is találkozhatunk. Ide tartozik Reményi József 1939-es Blaskovics László érme, Ferenczy Béni 1945-ös Beznák Aladár portréja, Pátzay Pál 1971-es érme Fornet Béláról, Madarassy Walter 1973-ban készült Kettesy Aladár medálja, Vígh Tamás 1982-es érme Tarján Imréről, és végül de nem utolsósorban 1989-ből Csúcs Ferencnek a könyv társszerzőjét, Szállási Árpádot ábrázoló remeke. Ezen túl, a fejezetben szereplő szinte valamennyi érem jó művészi színvonalat képvisel.

A második rész az intézményi, a harmadik a személyekről elnevezett kitüntetőérmekkel (összesen 21 érem és két változat) foglalkozik. Egyebek között azt is megtudhatjuk, hogy a Debreceni Orvostudományi Egyetemen az elmúlt évben nyolcféle jutalomérmet adományoztak az arra érdemes összesen húsz személynek. Debreceni tudós nevét viseli a Magyar Immunológiai Társaság Kesztyűs Lóránd emlékérme és a Magyar EEG Társaság Lissák Kálmán emlékérme.

A negyedik rész az „Események, intézmények" címet viseli, és az elsősorban jubileumokkal és kongresszusokkal kapcsolatos 49 érmet, illetve kitűzőt tárgyalja, melyek zöme történetileg lehet érdekes, művészileg viszont csekély jelentőségű. Szerencsére akadnak üdítő kivételek is, mint Lapis András 1986-os, a Magyar Nőorvos Társaság szakcsoportjának ülésére készített érme vagy Peternák Gusztáv, Prim Zoltán, Váró Márton és E. Lakatos Aranka munkái. A könyv megismertet a különböző összejövetelek szervezőinek a nevével is.

Az ötödik részben hét darab sportérem, illetve plakett látható.

A hatodik rész az emléktáblákkal foglalkozik (14, egy részükön dombormű is van. A leírásukban az is szerepel, hogy hol találhatók, és hogy ki és mikor avatta fel őket.)

A fontosabb forrásmunkák jegyzéke után névmutató zárja a kötetet, amely az érmeken ábrázolt személyek és a kapcsolódó események nevét tartalmazza. Hiányolható viszont a művészek névmutatója, amely az egyes alkotók érmeinek megtalálásában segíthetne.

A könyv tipográfiája példás. Szerencsés az egyes fejezetek más-más színnel történő megkülönböztetése. A reprodukciók egy része szép, többségük megfelelő, néhány esetben pedig – sajnos – nemcsak az esztétikai megítélés, de szinte a felismerés is nehéz – és ez nem írható a gondos nyomdai kivitelezés számlájára.

Összességében elmondható, hogy a magyar orvosnumizmatikai szakirodalom újabb hézagpótló művel gyarapodott. A szerzőket elismerés illeti munkájukért. Bár mindkettőjük bronzba öntött portréját láthatjuk a könyvben, az alkotás az, ami az ércnél maradandóbb.

Drexler Milós dr.

TAXOTERE®

Új citosztatikum az előrehaladott emlőrák kezelésében

A MIKROTUBULÁRIS DEPOLIMERIZÁCIÓ LEGAKTÍVABB INHIBITORA[2]

EGY ÓRÁS IV. INFÚZIÓBAN

100 mg/m², három hetente

JÓL TOLERÁLHATÓ

a leggyakoribb mellékhatások: myelosupressio, alopecia, asthenia, bőrvörösödés, neurosensoros reakciók és folyadékvisszatartás

- neutropenia (<500/mm³): általában rövid ideig tartó, reverzibilis és nem kumulatív
- öt napos per os kortikoszteroid premedikációval – a docetaxel kezelés előtt egy nappal elkezdve – a kumulatív folyadékvisszatartás előfordulása és súlyossága szignifikánsan csökkenthető

Monoterápiában is kiemelkedő hatékonyság

n = antraciklin rezisztens, előrehaladott emlőrákos, Taxotere®-rel kezelt betegek száma[1].

*95% CI (37%–59%)

TAXOTERE®
docetaxel

Jelentős előrelépés a kemoterápiában

[1] P.M. Ravdin and V. Valero. Seminars in Oncology, Vol 22, No 2, Suppl 4 (April), 1995: 17-21.
[2] Gueritte-Voegelein et al. Journal of Medicinal Chemistry, Vol 34, No 3, 1991: 992-998

Taxotere® (docetaxel) 20 mg/0,5 ml, ill. 80 mg/2 ml koncentrátum infúzióhoz.
Javallat: előzetes, antraciklint is tartalmazó kezelésre nem reagáló, előrehaladott vagy metastasisos emlőcarcinoma kezelése.

A részletes tájékoztatást az alkalmazási előirat tartalmazza. (OGYI eng. szám: 10. 796/40/96.)

RHÔNE-POULENC RORER

RHÔNE-POULENC HUNGARIA KFT 1012 BUDAPEST, PÁLYA U. 9. TEL.: 201-5599 FAX: 138-2172

Folytassa, Doktor úr!

Hat éve *használom az* ***Augmentint*** *háziorvosi gyakorlatomban. A SmithKline Beecham évtizedek óta áll a kutatás-fejlesztés élvonalában, melynek egyik fő eredménye a béta-laktamáz* ***rezisztenciát legyőző*** *Augmentin. Tudom, hogy a világ több, mint 100 országában törzskönyvezték[1]. Ha új indikációban próbáltam ki a z Augmentint, több, mint* ***750 klinikai vizsgálat*** *eredményeiből tájékozódhattam[1]. Számomra fontos, hogy a gyógyszer* ***tisztaságát*** *a gyártó szavatolja, hiszen a nem tökéletesen tisztított klavulánsavban visszamaradó toxikus anyagok felelnek a gasztointesztinális mellékhatásokért. Az Alexander vizsgálat kimutatta, hogy a vizsgált oralis makrolid és béta-laktám antibiotikumok közül az Augmentin ma is* ***hatékony, megbízható*** *antibiotikum a bronchitisben, pneumoniában, otitisekben és sinusitisekben előforduló legfontosabb kórokozók ellen[2].* ***Bizalmam****at az Augmentinben a sokéves saját tapasztalatommal alapoztam meg.*

1. Data on file SmithKline Beecham
2. Jones, R Diagn Microbiol Infect Dis. 1997 27. 21-28.

AUGMENTIN

klavulánsavval potencírozott amoxycillin

AUGMENTIN az eredeti

SmithKline Beecham Kft. Pharma
1023 Bp., Frankel Leó út 30 - 34.
Teljeskörű információval készséggel állunk rendelkezésére

SB
SmithKline Beecham
Pharmaceuticals

BIO GAL

OGYI Eng. sz: 9420/41/97
Az Augmentin védjegyezett név

HÍREK

A **Magyar Belgyógyász Társaság Dél-Magyarországi Decentrumának XXIX. Vándorgyűlésére** *Szentesen, 1998. április 23–24-én* kerül sor.
A vándorgyűlés helyszíne: Művelődési és Ifjúsági Ház
Szentes, Tóth József u. 10–14.
Tel.: 63/314-211
Regisztráció: 1998. április 23-án és 24-én 8 órától a helyszínen.
Megnyitó: 1998. április 23-án 10 órakor
Előadások időtartama: 8 perc
Diavetítésre (5 × 5 cm-es keret), videó és írásvetítő használatára lehetőség van.
Poszterek mérete: 120 × 80 cm (álló)
Fogadás helye és időpontja: Művelődési és Ifjúsági Ház, április 23-án 19 órakor
Étkezés: a kórház éttermében, április 23-án és 24-én 13 órától
Szponzoraink termékbemutatói és műszerei a rendezvény helyszínén tekinthetők meg.
A vándorgyűlés tudományos programjával kapcsolatos további felvilágosítás a Szervező Bizottság tagjaitól szerezhető be:
Dr. Kovács Aranka osztályvezető főorvos és dr. Szigethy Zsuzsanna főorvos I. sz. Belgyógyászati Osztály
Dr. Kispál Mihály osztályvezető főorvos
Csongrád Megyei Önkormányzat Területi Kórháza
6600 Szentes, Sima Ferenc u. 44–58.
Telefon: 63/313-244
Másirányú információk ügyében keressék a Congress & Hobby Service munkatársait. 6701 Szeged, Pf.: 1022.
Tel./fax: 62/484-531, 484-532

Program:

1998. április 23. (csütörtök)
10.00 Megnyitó
Megnyitó elnökség:
Szirbik Imre – Szentes polgármestere
Dr. Iványi János – a Magyar Belgyógyász Társaság Délmagyarországi Decentrumának elnöke
Dr. Kovács Ágnes – Csongrád Megyei Önkormányzat Szentesi Területi Kórházának igazgató főorvosa
Dr. Kispál Mihály – osztályvezető főorvos
Dr. Kovács Aranka – osztályvezető főorvos
10.15 Kerekasztal-megbeszélés:
Új irányzatok a rosszindulatú daganatok diagnosztikájában és kombinált terápiájában.
Moderátor: *Prof. Dr. Kásler Miklós*
Dr. Szentirmai Zoltán – Pathologia
Prof. Dr. Ottó Szabolcs – Laboratórium
Dr. Gödény Mária – Képalkotó eljárások
Prof. Dr. Besznyák István – Sebészet
Prof. Dr. Németh György – Sugárterápia
Prof. Dr. Láng István – Kemo-, Hormon- és Immunterápia
Dr. Embey-Isztin Dezső – Fájdalomcsillapítás
Dr. Riskó Ágnes – Rehabilitáció
Dr. Kispál Mihály – Gondozás
13.00–14.30 Ebédszünet
14.30–15.00 Szakmai kiállítás megtekintése
15.00 Poszterszekció

„A" Szekció
Üléselnök: *Prof. Thurzó László, Perényi László*
Súlyos immuncytopeniás eseteink sikeres kezelése haemosubtitutio alkalmazása nélkül – *Olasz Mária, Jakucs János, Pocsay Gábor* (Békés Megyei Pándy Kálmán Kórház, I. Belgyógyászat, Gyula)
Myeloma multiplex és acut myeloid leukaemia együttes előfordulása – *Bassam Ali, Jakucs Gábor, Olasz Mária* (Békés Megyei Pándy Kálmán Kórház, I. Belgyógyászat, Gyula)
A medence soliter plazmacytomájaként induló myeloma multiplex – *Csík Erzsébet, Gál János* (Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat, Kórháza, Reumatológiai és Mozgásszervi Rehabilitációs Osztály, Kecskemét)
A laktát-dehidrogenáz enzimszint, mint tumormarker diagnosztikus értéke – *Kiss Zoltán, Gáspár Annamária* (Dr. Diósszilágyi Sámuel Kórház-Rendelőintézet, Belgyógyászati Osztály, Makó)
Colorectalis polypusok klinikai jelentősége – *Varga Éva, Náfrádi József, Tiszlavitz László** (MJVÖ Kórház, Belgyógyászti Osztály, *SZOTE Pathologiai Intézet, Szeged
Nehézségek a gyomorrák diagnosztikájában – *Rimai István, Kiss Ildikó*, Morvai Zita***, Tiszlavitz László****, Horváth Örs Péter***** (MJVÖ Kórháza, Belgyógyászati Osztály, *Központi Röntgendiagnosztikai osztály, **SZOTE Radiológiai Klinika, ***SZOTE Pathologiai Intézet, Szeged, ****POTE Sebészeti Klinika, Pécs)
A markerek szerepe az emlőrák és a colorectalis rákok követésében – *Bíróné dr. Pepó Judit, Havass Zoltán** (Erzsébet Kórház, Belgyógyászat, *Laboratórium, Hódmezővásárhely)
Szükség van-e gastroenterológiai vizsgálatokra infect gastroenteritis gyanúja miatt kórházba utalt betegeknél? – *Szalai László, Gurzó Zoltán, Bányai Tivadar, Martyin Tibor* (Békés Megyei Pándy Kálmán Kórház, III. Belgyóg.-Gastroenterologia, Infectologia Megyei Fertőző Osztály, Gyula)
Tumormarker vizsgálatok szerepe a klinikai onkológiában – *Kiss Olga, Szekeres Veronika, Kispál Mihály* (Csongrád Megyei Önkormányzat Területi Kórháza, Onkohaematologiai Osztály, Szentes)
A supravitalis festések helye a citodiagnosztikában – *Benkó Gábor* (Csongrád Megyei Önkormányzat Területi Kórháza, Pathologia, Szentes)
Onkológiai betegek az ápolási folyamat tükrében – *Elekné Kiss Barbara, Tokai Erika, Vargáné Tamás Rózsa, Pikó Béla* (Békés Megyei Pándy Kálmán Kórház, Klinikai Onkológiai és Sugártherapiás Osztály, Gyula)
Petefészek malignómák (1976–1996) – *Bodonovits István, Szabó Mihály, Veszelovszky Iván* (Csongrád Megyei Önkormányzat Területi Kórháza, Onkohaematologia és Szülészeti-Nőgyógyászati Osztály, Szentes)
Eltérő kórlefolyású melanoma malignum esetek – *Monoki Erzsébet, Dibuz Margit, Varga Erika, Nagymélykúti László, Illyés Márta, Szabó Tünde, Bagi Róbert* (Csongrád Megyei Önkormányzat Területi Kórháza, Radiológiai Osztály, Szentes)
Malignus gyomordaganatok miatt végzett resectiós műtéteink értékelése – *Szalai László, Molnár Gábor, Assefa Abebe, ifj. Kispál Mihály*, Petri István* (Csongrád Megyei Önkormányzat Területi Kórháza, Sebészeti Osztály, *Onkohaematologiai Osztály, Szentes)
Colorectalis tumoros betegek kombinált kezelésével szerzett tapasztalataink – *Papp Zoltán, Czakó Tamás, Assefa Abebe, Petri István, Török Anikó*, Kispál Mihály** (Csongrád Megyei Önkormányzat Területi Kórháza, Sebészeti Osztály, *Onkohaematologiai Osztály, Szentes)
Az emlőrák komplex kezelésével szerzett tapasztalataink – *Assefa Abebe, Szalai László, Csanády György, Papp Zoltán, Molnár Gábor, Szekeres Veronika*, Petri István* (Csongrád Megyei Önkormányzat Területi Kórháza, Sebészeti Osztály, *Onkohaematologiai Osztály, Szentes)
A fej-nyak régióban előforduló malignus, illetve beningus bőrelváltozások műtéti megoldása – *Berta Izabella, Gabnai Margit, Szilágyi Imre, Dancsó Géza* (Csongrád Megyei Önkormányzat Területi Kórháza, Fül-orr-gégészeti Osztály, Szentes)
Lymphomák a mellkasban – *Hajdu Krisztina, Hajdu László** (Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet, Budapest, *Semmelweis Kórház, Kiskunhalas)

„B" Szekció
Üléselnök: *Pikó Béla, Poller Imre*
A kecskeméti Onkoradiológiai Központ bemutatása a kezdetektől napjainkig – *Szűcs Miklós, Hódi Zsuzsanna, Boda Éva, Bolgár Jenő* (Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat Kórháza, Onkoradiológiai Központ, Kecskemét)
A holisztikus gyógyítás megalósítása a kecskeméti Onkoradiológiai Központban – *Molnár Mária, Tóth János, Csupor Judit, Bányai Gábor, Szűcs Miklós* (Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat Kórháza, Onkoradiológiai Központ, Kecskemét)
A kecskeméti Onkoradiológiai Központ jelenlegi munkája – *Boda Éva, Bolgár Jenő, Hódi Zsuzsanna, Molnár Mária, Schóber Ottó, Hajnal Lajos, Szűcs Miklós* (Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat Kórháza, Onkoradiológiai Központ, Kecskemét)
Kezdeti tapasztalataink a háromdimenziós UH-vizsgálatok onkológiai alkalmazásában – *Szabó Erika, Szelei Miklós, Szűcs Miklós** (Bács-Kiskun Megyei Kórház, Radiológiai Osztály, *Onkoradiológiai Központ, Kecskemét)
A klinikai szakgyógyszerész szerepe a kecskeméti Onkoradiológiai Központban – *Ácsné Lukács Margit, Röfös Horváth Ferencné, Szűcs Miklós* (Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat Kórháza, Onkoradiológiai Központ, Kecskemét)
Tények és lehetőségek a prostatarák diagnosztikájában – *Hódi Imre* (Csongrád Megyei Önkormányzat Területi Kórháza, Urológiai Osztály, Szentes)
Generalizált emlőrákos betegeink komplex kezelésével nyert tapasztalataink az elmúlt 20 évben – *Szekeres Veronika, ifj. Kispál Mihály, Kispál Mihály* (Csongrád Megyei Önkormányzat Területi Kór-

háza, Onkohaematológiai Osztály, Szentes)
Az MSzSz 5 éves rákszűrő munkájának eredményei – *Józsa Géza, Apró Zoltán* (Csongrád Megyei Önkormányzat Területi Kórháza, Szülészeti-Nőgyógyászati Osztály, Szentes)
Emlőrákos betegeink adjuváns kezelésével szerzett tapasztalataink (1976–1996) – *ifj. Kispál Mihály, Szekeres Veronika, Kispál Mihály* (Csongrád Megyei Önkormányzat Területi Kórháza, Onkohematologiai Osztály, Szentes)
Nehézségek és buktatók a nyaki terimék diagnosztikájában – *Szilágyi Imre, Gabnai Margit, Berta Izabella* (Területi Kórház, Fül-orr-gégészeti Osztály, Szentes)
Parasternalis nyirokcsomóáttétel diagnosztizálása (esetismertetés) – *Pikó Béla, Csiffári Margit, Borbola György*, Nagy Ágnes Krisztina, Szegedi Ildikó, Kovács Katalin* (Békés Megyei Pándy Kálmán Kórház, Klinikai Onkológiai és Sugártherapiás Osztály, Gyula, *Réthy Pál Kórház, Radiológiai Osztály, Békéscsaba)
Emlőrákos betegek kezelése antraciklin tartalmú cytostatikum – kombinációkkal és cardioprotektív Cardioxane-nal – *Pikó Béla, Nagy Ágnes Krisztina, Csiffári Margit, Kovács Katalin, Zsilák Szilvia* (Békés Megyei Pándy Kálmán Kórház, Klinikai Onkológiai és Sugártherapiás Osztály, Gyula)
Fájdalmas csontáttétben szenvedő emlőrákos betegek kezelése radionuklid injekcióval – *Pikó Béla, Nagy Ágnes Krisztina, Csiffári Margit, Lőrinczy Endre*, Szegedi Ildikó, Kovács Katalin, Mózes Árpád**, Elekné Kiss Barbara* (Békés Megyei Pándy Kálmán Kórház, Klinikai Onkológiai és Sugártherapiás Osztály, *Izotópdiagnosztikai Laboratórium, **Központi Dozimetriai Szolgálat, Gyula)
Fájdalomcsillapítás lehetőségei a daganatos betegek ellátásában – *Valicsek Erzsébet, Kaminek Henriett, Bódi Ferenc* (MJVÖ Kórház, Onkológiai Osztály, Szeged)
Osztályunkon 1997-ben kezelt tumoros betegek retrospektív vizsgálata – *Szigeti Sándor, Mészáros Antal, Kovács Aranka* (Területi Kórház, I. Belgyógyászati Osztály, Szentes)
19.00 Állófogadás a kongresszus helyszínén
Zene: Coctail zenekar

1998. április 24. (péntek)
9.00 Belgyógyászati toxikológiai ellátás
Üléselnök: *Iványi János*
9.00–9.30 Gombamérgezések, drog, abususok ellátása
Előadó: *Zacher Gábor,* Budapest Erzsébet Kórház
9.30–9.50 Etilénglycol mérgezettek ellátása
Előadó: *Zilcz Emília,* Budapest Erzsébet Kórház
9.50–10.20 Peszticid és gyógyszer intoxikációk ellátása
Előadó: *Marosi György,* Szeged Megyei Jogú Városi Kórház II.
10.20–10.55 Marószer mérgezettek ellátása
Előadó: *Bene László,* Budapest Erzsébet Kórház
11.00–11.30 Kávészünet, kiállítás megtekintése
11.30 Toxikológiai témájú előadások
Üléselnök: *Marosi György, Gombos Gyula*
Extracorporalis keringésbiztosításának toxicologiai vonatkozásai – *Tichy Béla* (Kiskunfélegyházi Dializáló Állomás, Kiskunfélegyháza)
Ingestio fungum (Amanita phalloides) – *Csontos Pál, Lakatos Ferenc, Zacher Gábor*, Csikász József* (Réthy Pál Kórház, I. sz. Belgyógyászti osztály, Békéscsaba, *Sürgősségi Belgyógyászat és Klinikai Toxikológiai Osztály, Péterfi S. utcai Kórház-Rendelőintézet Alsóerdősor utcai részlege, Budapest)
„Gyengéd vagy veszélyes?" (Paracetamol-intoxicatio veszélye a gyakorlatban) – *Feke Gyula, Csábi Péter** (Városi Kórház, Belgyógyászati Osztály, *Psychiatriai Osztály, Kalocsa)
Digitális intoxikációk immunotherapiája – *Kiss Ernő, Gesztesi Tamás* (Tolna Megyei Kórház, Kardiológiai Intenzív Osztály, Szekszárd)
Toxikológiai esetek dialízisközpontunk 12 éves anyagában – *Tóth Eszter, Juhász Magdolna, Csikász József* (EuroCare 5. sz. Dialízisközpont, Réthy Pál Kórház, Intenzív Therapiás Osztály és I. sz. Belgyógyászati Osztály – Nefrológia, Békéscsaba)
Tömeges ethylenglycol mérgezés – *Lakatos Ferenc, Botos Zoltán, Csikász József* (Réthy Pál Kórház, I. sz. Belgyógyászati Osztály, Békéscsaba)
Szén-monoxid-mérgezés – reális veszély? – *Kaposi Csilla, Borgulya Gábor, Szabó Terézia, Bóna Attila* (Réthy Pál Kórház, KAIBO, Békéscsaba)
12.45–14.00 Előadások varia témában
Üléselnök: *Kiss Zoltán, Fazekas Tamás*
Tapasztalatok intravénás amiodaronnal pitvarfibrillációban – *Pap Sándor, Márk László, Liszkai Gizella, Katona András, Fazekas Tamás* (Békés Megyei Pándy Kálmán Kórház, Kardiológiai Osztály, Gyula)
Thromboemboliás gondozás kérdései területünkön – *Nyikos Erzsébet* (Bajai Városi Kórház, I. Belgyógyászat, Baja)
Az intravénás magnézium hatása a kinidin anti- és proaritmiás aktivitására pitvarfibrillációban – *Katona András, Márk László, Liszkai Gizella, Pap Sándor, Fazekas Tamás* (Békés Megyei Pándy Kálmán Kórház, Kardiológiai Osztály, Gyula)
Jobb kamrai aritmogén diszplázia – *Sághy László, Csanádi Zoltán, Berényi Ervin, Csanády Miklós* (SZOTE II. Belgyógyászati Klinika, Szeged, Pannon Agrártudományi Egyetem, Diagnosztikus Központ, Kaposvár)
Icterus buktatókkal – *Mészáros Endre, Pataki István** (Bajai Kórház Fertőző Osztály, *Infektológiai Szakrendelés, Baja)
Az amiodarone mellékhatásai – *Lakatos Ferenc, Borbola György*, Szendrei Mihály**, Titz Anna***, Csikász József* (Réthy Pál Kórház, I. sz. Belgyógyászati Osztály – Kardiológia, *Radiológiai Osztály, **Központi Laboratórium, ***Pathologiai Osztály, Békéscsaba)
Kezdeti tapasztalataink adenozinnal érzékenyített cardiospect vizsgálattal – *Puskel Judit, Bakos Magdolna*, Nagy Erzsébet, Ungi Imre**, Lőrinczy Endre*, Fazekas Tamás* (Békés Megyei Pándy Kálmán Kórház, Kardiológiai Osztály, *Izotópdiagnosztikai Laboratórium, Gyula, **SZOTE Szívsebészeti Önálló Osztály, Szeged)
A Moschowitz-szindrómáról – esetünk kapcsán – *ifj. Kispál Mihály, Tóth Csaba** (Csongrád Megyei Önkormányzat Területi Kórháza, Onkohaematologiai Osztály, *Intenzív Osztály, Szentes)
Páncitopéniát okozó ritka kórkép – A toxikus sokk szindróma – *Tóth Csaba, ifj. Kispál Mihály** (Területi Kórház, Intenzív Osztály, *Onkológiai Osztály, Szentes)
A cukorbetegek kórházi kezelésének okai – *Varga Richard, Gyimesi András, Bányai Tivadar, Gincsai Erika* (Békés Megyei Pándy Kálmán Kórház, I. Belgyógyászat, Gyula)

Meghívó

Az **Országos Haematológiai és Immunológiai Intézet Radiológiai Osztálya** és **Tudományos Bizottsága** *1998. április 24-én, pénteken 15.00 órától* az intézet Landsteiner-termében „Forrai Jenő emlékülést" rendez, prof. dr. Forrai Jenő elhunytának 5. évfordulója alkalmából.
Elnökség:
Prof. dr. Sas Géza h. főig. (OHII)
Prof. dr. Vittey Pál főig. (ORSI)
Prof. dr. Vadon Gábor v. elnök
(Magyar Radiológusok Társasága)
Műsor:
Bevezető: *Prof. dr. Sas Géza*
Forrai Jenő emlékelőadás:
Prof. dr. Horváth Ferenc
A mozgásszervi betegségek szindrómáinak és névvel jelzett kórformáinak szemelvényei.
Tudományos program:
Ultrahang-vizsgálatok mozgásszervi betegségekben – *dr. Köllő Katalin*
A haemophilia képalkotó diagnosztikájának lehetőségei a klinikus és a radiológus szemszögéből – *dr. Králl Géza, dr. Nemes László, dr. Göblyös Péter*
Forrai Jenő, a munkatárs: *Prof. dr. Csákány György*
Minden érdeklődőt szívesen látunk. A színhely megközelíthető a 12-es autóbusz Ortopéd Klinika megállójától.

Kedves Kollégák!
Tájékoztatjuk Önöket, hogy 1998. április hónapban az alábbi rendezvényekre kerül sor Kecskeméten:
1998. április 23. **II. Kecskeméti Melanoma Symposium**
1998. április 24–25-én a **Fiatal Bőrgyógyászok XV. Kecskeméti Fóruma**
A részletes program az Orvosi Hetilap 11. számában a 668–669. oldalon (márc. 15.) jelent meg.
Minden érdeklődőt szeretettel várunk.

Az Orvosi Hetilap 1998, *139,* 544. oldalán megjelent OH-QUIZ-re (LXXII. sorozat) Berczi István dr. (Szabadkígyós), Iván Gabriella dr. (Budapest), Király Gabriella dr. (Tata), Sturm József dr. (Budapest) és Tóth-Harsányi István dr. (Madaras) küldött helyes megfejtést. A szerencse Tóth-Harsányi István dr.-nak kedvezett. Szívből gratulálunk, nyereményét postán küldjük el.

Hungarian Medical Journal

April 19, 1998. Volume 139. No. 16.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

Noninvasive diagnostic methods in peripheral arterial occlusive disease
Landi, A. 939

CLINICAL STUDIES

Therapeutic effects of jejunal feeding in acute necrotising pancreatitis and in cases of chronic pancreatitis with severe necrosis of pancreas
Hamvas, J. Pap, Á. 945

ORIGINAL ARTICLES

Changes of urinary enzymes' activity after endescopic treatment of vesico-ureteric reflux
Rákóczy, Gy., Reusz,Gy., Sallay, P., Németh, É., Várkonyi, I. 951

NEWER DIAGNOSTICAL METHODS

DNA-chips, a new diagnostic tool in medical genetics
Falus, A., Váradi, A., Raskó, I. 957

CASE REPORTS

Subacute lead poisoning caused by a fishing weight ingested and retained in the stomach
Lászlóffy, M., Keszei, N., Kákosy, T., † Soós, G., Hudák, A., Náray, M. 963

HORUS

Data on paleopathology of auditory ossicles
Czigány, J. 967

In memoriam professor Kamilló Vidakovits M. D., the first director of Surgical Department of Medical University in Szeged
Balogh, Á., Zallár, A. 971

Miklós Révai's disease
Federmayer, I.. 973

FROM THE LITERATURE 977

BOOK REVIEWS 997

NEWS 998

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 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

Orvosi Hetilap

139. évfolyam 16. szám – 1998. április 19.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította – Established by
MARKUSOVSZKY LAJOS
1857

Főszerkesztő – Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes – Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

Szerkesztőbizottság – Editorial Board
Boda Domokos dr., 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 Gézáné 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)

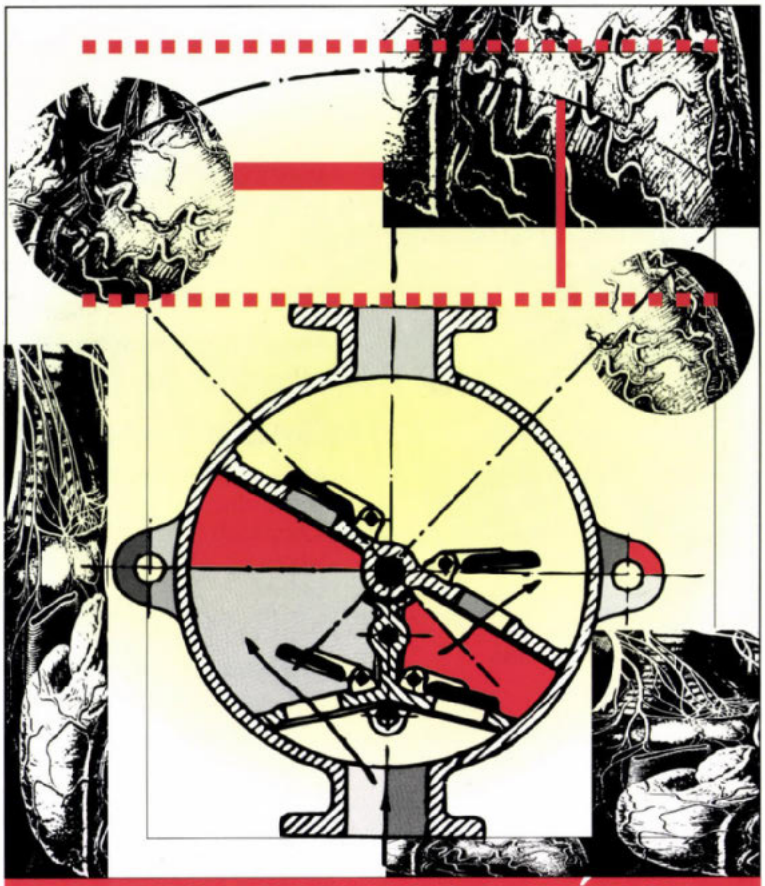
G. Ács dr. (New York), R. Berensmann dr. (Stuttgart), M. Classen dr. (München), H. Falk dr. (Freiburg), P. Ferenci dr. (Wien), M. Hahn dr. (Erlangen), L. Iffy dr. (New Jersey), N. J. Lygidakis dr. (Amsterdam), N. McIntyre dr. (London), K. Meyer zum Büschenfelde dr. (Mainz), G. Nagy dr. (Sidney), L. Okolicsanyi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

Kiadja a Springer Hungarica Kiadó Kft., Budapest IV., Csányi L. u. 36. 1043.
Levélcím: Budapest., Pf.: 94. 1327.
Telefon: (361) 370-0599. Telefax: (361) 390-9075
A kiadásért felel: a Springer Hungarica Kiadó ügyvezető igazgatója
Szerkesztőség: Budapest IV., Csányi L. u. 36. 1043.
Levélcím: Budapest Pf.: 94. 1327 Telefon: (361) 390-9390. Telefax: (361) 390-9075
Internet elérhetőség: http: // www. pro-patiente. hu
Készült: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 98.28660
Felelős nyomdavezető: Nagy Iván ügyvezető igazgató
INDEX: 25674 – ISSN 0030–6002

ELMÉLETI TÖMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA

LISOPRESS®

lisinopril 5 mg, 10 mg, 20 mg tabletta



HA MAGASAN VAN A MÉRCE...

Nem-prodrug típusú ACE-gátló,
a szervezetben nem metabolizálódik.
Hatékony vérnyomáscsökkentés
napi egyszeri adagolással.
Egyénre szabott terápiás lehetőség.
90%-os társadalombiztosítási támogatás!
Megfizethető ár!

RICHTER GEDEON RT.

1103 Budapest, Gyömrői út 19–21.

Orvoslátogató Hálózat: 431-4010 Orvostudományi Főosztály: 431-5780

További részletes információt az alkalmazási előírás tartalmaz.

Az arteriosclerosis obliterans nem invazív diagnosztikája

Landi Anna dr.

Fővárosi Szent István Kórház és Intézményei Budapest, IV. Belgyógyászati-Angiológiai Osztály
(osztályvezető főorvos: Landi Anna dr.)

A szerző áttekinti a perifériás obliteratív arteriosclerosis nem invazív diagnosztikai lehetőségeit. Ismerteti a macrocirculatio fontosabb vizsgáló eljárásait. Hangsúlyozza, hogy a metodikák kombinálása lényegesen pontosíthatja a kórkép lokalizációját, súlyosságának megítélését. Felhívja a figyelmet a krónikus kritikus végtagi ischaemia szempontjából fontos, a microcirculatio eltéréseire irányuló vizsgáló eljárásokra is. Megállapítja, hogy a nem invazív műszeres diagnosztika alkalmas a diagnózis korai felállítására, segít a betegség objektív értékelésében, ily módon lehetővé teszi a rizikófaktorok preventív célú csökkentését, a megfelelő terápia beállítását, s végeredményben a prognózis javítását.

Kulcsszavak: arteriosclerosis obliterans, nem invazív diagnosztika

Noninvasive diagnostic methods in peripheral arterial occlusive disease. The author gives an overview about possibilities of noninvasive diagnostic ways in peripheral arterial occlusive disease. An exact diagnosis of macrocirculation pathology can be achived by these methods and their combinations. The importance of noninvasive diagnostic methods concerning alteration of microcirculation – as indicators of chronic critical leg ischemia – is emphasized. According to the conclusion of the overview by noninvasive diagnostic evaluation of peripheral arterial occlusive disease an early diagnosis and an objective assessment become possible. The use of these diagnostic methods has advantage in eliminating of the risk factors, planning adequate therapy and as a final result improving the prognosis.

Key words: arteriosclerosis obliterans, noninvasive methods of diagnosis

Az arteriosclerosis obliterans a verőerek előrehaladó beszűkülésével, ill. elzáródásával járó megbetegedés, mely az ellátott terület izomzatának terheléskor jelentkező hypoxiájához, a betegség előrehaladásával pedig nyugalmi fájdalmat előidéző, a bőrt és a kötőszövetet is érintő súlyos ischaemiás károsodásához vezethet. A kórkép gyakorisága – mely férfiakban 2,9%, nőkben 0,8% körüli – az átlagos életkor növekedésével, a releváns civilizációs ártalmak sokasodásával fokozódást mutat. A betegségre az idült lefolyás, a többnyire lassú progresszió jellemző.

A kezdeti panaszmentes stádium sokáig, akár éveken át tarthat, ezt követi a claudicatio intermittens ugyancsak akár évekre terjedő időszaka, majd az esetek 20–25%-ában nyugalmi fájdalommal, ill. gangraenával járó kritikus lábischaemia következik be.

A betegek túlnyomó többségében a panaszok és a fizikális vizsgálat eltérései alapján a betegség megállapítható. A műszeres vizsgáló eljárásokkal az artériafal, ill. a lumen morfológiai eltérései, a véráramlás jellemzői, valamint az ellátandó terület ischaemiájának foka tisztázható. A vizsgáló eljárások észszerű rendje tekintetbe veszi a diagnózis felépítésének logikai sorrendjét, a beteg felesleges megterhelésének kerülését és az eljárások költségvonzatát. Az adaequat módon megválasztott angiológiai vizsgáló eljárásoknak a betegség megállapításán túlmenően további jelentőségük van a klinikai kép alakulásának nyomon követésében, a terápiás terv kialakításában és a kezelés hatásosságának felmérésében is. A jelen tanulmány áttekinti az arteriosclerosis obliteransban alkalmazható főbb vizsgáló eljárásokat.

Anamnézis és fizikális vizsgálat

A műszeres diagnosztikát természetesen minden esetben meg kell előznie a családi anamnézist, a rizikófaktorokat és a kórtörténethez tartozó panaszokat egyaránt magába foglaló részletes angiológiai anamnézis felvételének, valamint az angiológiai fizikális vizsgálatnak. Az arteriosclerosis obliteransos beteg jellegzetes panasza az alsó végtagi, leggyakrabban a lábikra és a comb izomzatára lokalizáló fájdalom, mely a betegség korai szakában csupán nagyobb terhelést követően alakul ki, míg a kórkép előrehaladásával már rövidebb távolság megtétele, ill. kisebb terhelés után is fellép. A folyamat súlyosbodásával nyugalomban is jelentkezhet a fájdalom, melyhez zsibbadás, hidegségérzés, ill. további progresszió esetén különböző trofikus zavarok megjelenése is csatlakozhat.

A fizikális vizsgálattal, mely a végtag megtekintését, a bőr, az erek tapintását, a nagy erek feletti auscultatiót, valamint a reaktív hyperaemia kiváltását is tartalmazza, e helyütt nem foglalkozunk, utalunk viszont Meskó részletes összeállítására (36).

Műszeres vizsgálatok

Az arteriosclerosis obliterans műszeres diagnosztikájának áttekintése előtt hangsúlyozandó, hogy célzott vizsgálatokról van szó, melyeknek irányát, mélységét és sorrendjét nagymértékben meghatározzák az anamnézis és a fizikális vizsgálat releváns adatai.

Ultrahang-diagnosztika

Az elmúlt évtizedek során az ultrahangvizsgálat a perifériás obliteratív érbetegségek mind hemodinamikai, mind morfológiai irányú diagnosztikájának alapvető része lett. A véráramlást vizsgáló eszközök működési elve a Doppler-effektuson alapszik, vagyis azon, hogy a hanghullámok frekvenciája mozgó tárgyról visszaverődve megváltozik. A kibocsátott ultrahang frekvenciája az áramló vörösvérsejtekről visszaverődve módosul, és ez hangjelenségként érzékelhető, vagy grafikusan ábrázolható. A hallható hang intenzitása, ill. frekvenciája és a regisztrált görbe amplitúdója az áramlási sebesség függvénye. Az oda- és elfolyás a regisztrátumon eltérő arányú görbe formájában mutatkozik, így az áramlás iránya is megállapítható. A regisztrált görbe részletes analízisével a vizsgált artéria áramlási viszonyaira következtethetünk (14, 17, 23, 50).

Vérnyomásmérő segítségével adott artériaszakaszon a leszorítást követő felengedés okozta áramlásváltozás révén mérhető a systolés nyomás. A bokánál és a felkaron mért nyomás hányadosa adja a Doppler-indexet, melynek értéke jó áramlási feltételek mellett 1, vagy annál nagyobb; 0,9-nél kisebb Doppler-index artériás keringészavarra, obliteratív artériás megbetegedésre utal.

Amennyiben az alsó végtagi ischaemia okozta panaszok nem jellegzetesek és/vagy a Doppler-index határérték körüli, a postocclusiv reactiv hyperaemia során mutatkozó vérnyomásváltozást használhatjuk fel a diagnosztikában (3, 6, 27, 34, 43). Normál esetben a létrehozott átmeneti ischaemia után a bokánál mért nyomás nem, vagy csak kismértékben csökken, alsó végtagi obliteratív arteriosclerosis jelenlétekor a bokánál mért nyomáscsökkenés nagyobb mérvű, és a stenosis fokától függően rövidebb, vagy hosszabb késlekedéssel tér vissza a kiindulási értékre; időtartama szoros összefüggésben van a betegség súlyosságával (41). Érszakaszonkénti systolés nyomásméréssel az obliteratív verőérfolyamat lokalizációja – a nagyobb nyomásesés jelzi a súlyos stenosist, vagy a teljes elzáródást – körvonalazható (5). Tehát az igen egyszerű nem direkcionális 4–8 MHz-es vizsgálófejjel rendelkező „zseb Doppler" készülékkel a kórisme, a lokalizáció, valamint az alsó végtagi keringés kompenzáltsági foka egyaránt meghatározható (15, 20). A műszer használata nem időigényes, egyszerű, eredménye megbízhatóan reprodukálható. Az áramlás irányának meghatározására is alkalmas (direkcionális) készülékkel a Doppler-hullám regisztrálására is mód van.

A képalkotó eljárások közül az angiológiában alapvető jelentőségű az ún. double scan Doppler-vizsgálat, amely lehetővé teszi a szűkületek, occlusiók jelenlétének és lokalizációjának pontos felismerését, valamint meghatározó fontosságú hemodinamikai paramétereket is szolgáltat. A double scan módszerrel általában a nagyobb artériákról kapható kellő információ. A kis kaliberű, vagy nagyobb, de stenoticus, valamint mélyebben futó verőerek ábrázolása és az áramlási sebesség meghatározása nehéz, vagy éppenséggel kivihetetlen. Az ilyen ereknek a diagnosztika számára hozzáférhetővé tételét újabb lehetőségként segíti az ultrahangvizsgálatnak echót felerősítő anyag – mikrobuborékokat tartalmazó galaktóz mikropartikulomokból és palmitinsavból álló echogén anyag – iv. beadásával történő kiegészítése (32, 39).

Az ultrahangtechnikán alapuló vizsgáló eljárások képezik az alapját a perifériás obliteratív arteriosclerosis műszeres diagnosztikájának. A metodikák sokfélesége – nyugalmi, terhelés utáni artériás nyomásmérés, szegmentális gradiens meghatározása, görbeanalízis, az érfal morfológiai ábrázolása – biztosítja az artériás rendszer komplex megközelíthetőségét. Az eljárások kombinációja, egyre kifinomultabb voltuk teszi lehetővé a kórkép lokalizációjának, kiterjedésének, a keringés kompenzáltsági fokának egyre pontosabb megítélését, a vizsgálati eredmények megbízhatóbb reprodukálhatóságát. E technikák előnye még alkalmazásuk veszélytelensége, a kedvező költség/hatékonyság arány és egyszerűbb formáik csekély időigényessége.

Pletizmográfia

A pletizmográfiás mérőmódszer a keringésváltozás során létrejött végtagi volumenváltozáson alapszik. A térfogat-módosulás ugyanis a végtagot körülvevő közegben mechanikus, ill. elektromos vezetőképesség-változást indukál, mely megfelelő eszközzel regisztrálható. Annak ellenére, hogy a vizsgálat alapjait már a század elején leírták (4), a korábban alkalmazott – a műszer víz- (26) vagy levegő- (48) rétegének térfogatváltozásán alapuló – eszközök használata főleg kalibrációs problémák miatt nehézkesnek bizonyult. Jelentős előrelépést jelentett a módszer klinikai elterjedésében a körfogatváltozást higanyszál megfeszülésével mérő ún. „strain gauge" pletizmográf bevezetése (44). A mérés során a pulzushullám okozta körfogatváltozás hatására a higanyszál elvékonyodik, annak következményes elektromos ellenállásváltozása teszi lehetővé a különöző keringési paraméterek regisztrálását. Abból a célból, hogy a körfogatváltozás csak az artériás beáramlást tükrözze, a vénás áramlást 50–60 Hgmm-es nyomás létrehozásával megszüntetjük. A körfogatváltozás arányos az artériás beáramlással, melynek bizonyos mértéke felett azonban nyugalmi állapotban csökkenés még nem regisztrálható (22, 23, 40). Ilyen esetekben terhelés, ill. provokált ischaemia – mely a combon elhelyezett mandzsettával 3 percig fenntartott suprasystolés nyomással hozható létre – után a nyugalmi áramlás többszörösét adó reaktív hyperaemia (peak flow = PF) mérhető (1, 13, 26). Az áramlási csúcsértékben egészséges és károsodott artériás keringésű végtagok között jelentős különbség mutatkozik. A reaktív hyperaemiáig eltelt idő (time to peak flow = tPF) ugyancsak kórjelző a csökkent artériás keringésre; egészséges végtag esetén ez az időtartam a kompresszió megszűnése után 5–10 sec, artériás stenosis, vagy occlusio esetén ennél jóval nagyobb, 20 sec feletti értékre növekszik.

A „strain gauge" pletizmográfia előnye tehát – a többlet-információn túl –, hogy az átáramlás mérése könnyen kivitelezhető, az eredmények reprodukálhatóak, és szemben a terheléses tesztekkel, a vizsgálat járásképtelen betegen is elvégezhető.

Oscillometria

Adott végtagszakaszra felhelyezett, levegővel telíthető mandzsetta segítségével a pulzushullám okozta volumenváltozás mechanikus regisztrálására alkalmas vizsgáló eljárás.

A levegő leengedése során pulzushullám a systolés nyomás alatt jelenik meg, a legnagyobb kitérés – az ún. oscillometriás index – az artériás középnyomáson van. A vizsgálat a két végtag értékeinek összevetésére, ill. a folyamat tájékozódó nyomon követésére alkalmas. Hibája, hogy szűk, merev falú artériák esetén is nagy oscillometriás indexet, vagyis hamis negatív eredményt adhat. A Doppler vizsgáló eljárás térhódításával e módszer a gyakorlatból kiszorult, ismertetése főleg a történeti teljesség kedvéért, ill. korábbi preferált volta miatt történt.

Izotóp diagnosztika

E vizsgáló eljárás lényege, hogy az izotóp anyag (^{133}X, ^{201}Tc, ^{131}I, ^{85}Kr stb.) bőrbe vagy izomba adását követően meghatározható a kiürülés mértéke és ideje, mely a bőr-, ill. az izomáramlás mértékére utal.

Ma már e módszert főleg a bőr perfúziós nyomásának, ill. az ischaemiás és ép határának megítélésére használják. Az utóbbi években izotóp módszert gamma-kamera alkalmazásával a végtag, ill. végtagszegmens vérellátásának mérésére, továbbá a regionális véreloszlás, a terhelés utáni vérredisztribúció feltérképezésére használnak (35, 46).

Egyéb nem invazív radiológiai vizsgáló eljárások

A képalkotó eljárások fejlődése során olyan izotóp anyagok felhasználására került sor (^{15}O, ^{31}P), amelyek az izomanyagcsere területén hoztak új diagnosztikus lehetőségeket (11, 47). A pozitron emissziós tomográfia (PET) segítségével a lábszár helyi vérátáramlása, a lábszárizomzat metabolizmusa, oxigénfelhasználása, annak terhelés utáni alakulása (11, 12) mérhető megbízható módon.

Az MR angiográfia során a distalis artériák is jól láthatóvá válnak, és szemben a konvencionális ún. „gold standard" angiográfiával, nem kell katétert behelyezni és kontrasztanyagot bejuttatni a szervezetbe. E vizsgáló eljárás hátránya, hogy a szignifikáns artériás stenosisok tekintetében alacsony a szenzitivitása és specificitása, noha ezek mérőtechnika közbeiktatásával és a gyakorlottság fokozásával növelhetők (9).

Ezen radiológiai eljárások drága alapkészülékeket igényelnek és maga a vizsgálat is költséges, ezért a gyakorlatban kevéssé terjedtek el. Igénybevételük tehát a beteganyag gondos megválasztását és a cost/benefit arány figyelembevételét kívánja meg.

Terheléses vizsgálat futószőnyeggel

A claudicatio intermittens az esetek többségében első tünete az alsó végtagok vérellátási zavarának. Típusos módon egy adott távolság megtétele után a lábszár, a comb vagy a far izomzatában görcsös, izomlázszerű fájdalom alakul ki, mely pihenésre oldódik. A betegség progressziójával mind a fájdalommentes járástávolság – a fájdalom kezdetéig mért távolság –, mind a maximális járástávolság – az a távolság, melyet a beteg a fokozódó fájdalom ellenére képes megtenni – egyre csökken. Ez a dysbasiás távolság különböző módokon mérhető futószőnyeggel. Ismételt összehasonlító vizsgálatok bebizonyították, hogy a fájdalom nélküli járástávolság a maximális dysbasiás távolsághoz képest kevésbé megbízható, sok szubjektivitást magában foglaló paraméter (18, 21, 45). Egyes szerzők (18, 19) reprodukálhatóbbnak vélik a vizsgálat eredményét, ha a terhelés fokozása nem a sebesség változtatásával, hanem a járószőnyeg meredekségének időszakonkénti növelésével történik. Más vizsgálók (28, 29) rövid, egyperces, nagyobb terhelés után a bokanyomás, ill. a boka/kar nyomás indexszel mért restituciós idő regisztrálását tartják célravezetőnek, objektívebbnek és a beteg számára a szisztémás keringés szempontjából kevésbé megterhelőnek.

A terheléses vizsgáló eljárás alapvető előnye, hogy az alsó végtagok természetes funkcióját méri. Egyéb vizsgálatokkal kombinálva – Doppler-indexnek (19, 25, 28), ill. a transcutan O_2-nyomás-értékeinek (18) terhelés utáni alakulása – növelhető a módszer megbízhatósága. E kombinált módszerek révén a terheléses metodika, annak hiányosságai ellenére (nem minden beteg képes az elvégzésére, csak a súlyosabb állapotú végtagot teszteli, a betegségnek csupán bizonyos fázisában alkalmazható) az arteriosclerosis obliterans diagnosztikájában széleskörűen elterjedt.

A microcirculatio vizsgáló eljárásai

Az arteriosclerosis obliteransos betegek 20–25%-ánál nyugalmi fájdalommal, a bőr, ill. a kötőszövet trofikus zavarával, gangraenával járó tünetegyüttes, azaz krónikus kritikus lábischaemia fordul elő (10). E fázisban a tünetek hátterében – a makrokeringés jelentős elváltozásai mellett, a kórkép korábbi morfológiai és klinikai jellemzőitől eltérően – a microcirculatio zavara áll. A microcirculatio vizsgálata több módon történhet, közülük a viszonylag legelterjedtebbek a transcutan O_2-nyomás-mérés, kapillár mikroszkópia és a lézer Dopppler-módszer.

A transcutan oxigénnyomás mérése

A vizsgált terület oxigénellátottságát centrális (vérnyomás, artériás oxigénnyomás, artériás oxigéntartalom) és lokális (helyi áramlás, helyi oxigénfelhasználás, diffúziós feltételek) tényezők határozzák meg.

A szöveti oxigénnyomás transcutan mérésének elve az, hogy a bőrfelszínre felhelyezett speciális elektródák segítségével regisztrálhatók azok az áramerősség-ingadozások, melyeket az anód és a katód közötti oxigénredukciós különbség indukál. A műszerrel az oxigénnyomás-mérés nyugalomban, terhelés után és oxigéninhalációban párhuzamosan történik az ischaemiás régióban és a test egy jó vérellátású referencia területén (mellkason, praetibialisan) (38).

A nyugalmi érték a betegség claudicatio intermittenssel jellemezhető időszakában a normálistól lényegesen nem tér el, azonban terhelést követően a normál szint elérése sokkal több időt igényel, mint kielégítő keringésű végtag esetén (28, 29). Kritikus lábischaemiában, ahol a microcirculatio is károsodott, a nyugalmi transcutan oxigénnyomás is kórosan alacsony értéket mutat, károsodott microcirculatio esetén egyébként, terhelés után a transcutan mért oxigéntensio csökkenése érzékenyebb változó, mint a terheléses Doppler-index (37).

A vizsgáló eljárás lényegében a súlyos ischaemiás terület kiterjedésének, a regionális vérellátási tartaléknak

és az esetlegesen szükségessé váló amputáció mértékének a meghatározására használható. Az utóbbi megítélésében egyes szerzők úgy vélik, hogy 5 Hgmm alatti transcutan oxigénnyomás esetén az amputáció sebe nem gyógyul be, 20 Hgmm feletti értéknél potenciális sebgyógyulás remélhető (16). A transcutan O_2-tensio-mérés egyéb vizsgáló eljárásokkal kiegészítve a regionális vérellátási zavar még pontosabban körülhatárolható (35).

Lézer Doppler áramlásmérő

A terminális vascularis területeken a véráramlást oszcillometrikus mozgás jellemzi. A lézer Doppler-technika bevezetése óta az emberi bőr microcirculatiója is mérhetővé vált, szemikvantitatív, folyamatos noninvazív módon.

Az a feltevés, hogy a lassú frekvenciájú mozgás a terminális arteriolákból származik. Megállapították (24, 49), hogy normál keringésű egyénekben a lassú frekvenciájú (2–3 min^{-1}) oszcillációs áramlás, míg súlyos ischaemiában magas frekvenciájú (20–23 min^{-1}) áramlás a jellemző; a jelenség patofiziológiai szerepe nem tisztázott, kompenzatorikus mechanizmus jeleként fogható fel.

E metodika adatai harmonizálnak a microcirculatio egyéb vizsgáló eljárásainak – ujj pletizmográfia, transcutan oxigénnyomás-mérés – az eredményeivel (2). A műszer mikroprocesszorai révén a detektált adatokból vérátáramlást, vérvolument és vérsebességet is számít. Ez idő szerint a műszert kiterjedtebben főként a kutatás területén alkalmazzák.

Kapillármikroszkópia

A kapillármikroszkópos vizsgálat során a hajszálerek alakját, sűrűségét, a kapillárisok tágasságát, a bennük lévő áramlást és az interkapilláris tér eltéréseit figyelhetjük meg. A kapillárisok legkönnyebben a körömlimbusokon vizsgálhatóak, mivel ott a hajszálerek a bőrfelülettel csaknem párhuzamosak. Ép viszonyok között a kapillárisok hajtű alakú lefutást mutatnak, az artériás szár vékonyabb (7–10 μ), mint a vénás (10–15 μ), a köztük lévő távolság 15–30 μ. Fiziológiásan a kapillárisokban az áramlás folyamatos. Arteriosclerosis obliteransban gyakori a szakadozott keringés (42). Jelentősebb keringési zavar esetén mind az artériás, mind a vénás szár kitágul, az áthajlási zóna kiszélesedik. Ez utóbbi – főleg diabeteses betegeknél – aneurysmává tágulhat (7). Súlyos ischaemiában az ily módon deformálódott kapillárisokban stasis figyelhető meg. Krónikus kritikus láb ischaemiában a mikrokeringés rövidre zárása, a kapillárisok elzáródása (endothelpusztulás, vvs-aggregáció, a fvs-ek fokozott adhezivitása) folytán a normálistól kisebb lesz a kapillárisok sűrűsége. Ugyanakkor az interkapilláris térben a stasis és a csökkent nutritív áramlás miatt oedema alakul ki, ill. perikapilláris vérzések jelennek meg. Arteriosclerosis obliteransban ezen elváltozások a leggyakrabban a halluxon, ill. az V. lábujjon alakulnak ki (8).

Összegezve a perifériás obliteratív arteriosclerosis diagnosztikáját: a diagnózis megállapítása – mely alapvetően a háziorvos feladata – a célzott kérdésekkel kiegészített kórelőzmény és fizikális vizsgálat segítségével az esetek zömében lehetséges, míg a kórfolyamat pontosabb körülhatárolása, súlyosságának meghatározása, a végtagkeringés funkcionális kapacitásának felmérése – mely feladatkör a szakellátáshoz tartozik – a macro- és microcirculatio műszeres vizsgáló eljárásaival történik. Ugyancsak műszeres diagnosztikát igényel a beteg objektív állapotának követése, az alkalmazott terápia hatásának megítélése, továbbá invazív vizsgáló eljárások, ill. műtét szükségességének eldöntése is. Bár el kell fogadni azt a realitást, hogy a betegség terápiája alapvetően még megoldatlan, a korai diagnosztika révén a lehetséges kezelési módok kellő időben történő alkalmazásával az állapotnak legalább átmeneti javulása, a kockázati tényezők mérséklése révén pedig a kórkép progressziójának gátlása érhető el és ezáltal végül is a prognózis javulni fog.

IRODALOM: 1. *Barcroft, H.:* The mechanism of vasodilatation in the limbs during and after arrest of the circulation. Angiology, 1972, *23*, 595–599. – 2. *Belcaro, G., Rulo, A., Vasdekis, S. és mtsai:* Combined evaluation of postphlebitic limb by laser-doppler flowmetry and transcutaneus PO_2/PCO_2 measurements. Vasa, 1988, *17*, 45–49. – 3. *Van den Brande, P.:* Disturbances of cutaneus microcirculatory autoregulation in arterial occlusive disease. Angiology, 1988, *39*, 960–966. – 4. *Brodie, T. G., Russel, A. E.:* On the determination of the rate of blood flow through an organ. J. Physiol., 1905, *157*, 32–47. – 5. *Carter, S. A.:* Clinical measurement of systolic pressures in limbs with arterial occlusive disease. JAMA, 1969, *207*, 1869–1874. – 6. *Carter, S. A.:* Response of ankle systolic pressure to leg exercise in mild or questionable arterial disease. N. Eng. J. Med., 1972, *287*, 578–582. – 7. *Catalano, M., Tomasini, M., Annoni, M. és mtsai:* Microcirculation and hemorheology in NIDDM patients. Angiology, 1990, *41*, 1053–1057. – 8. *Conrad, M. C.:* Abnormalities of the digital vasculature as related to ulceration and gangrene. Circulation, 1968, *38*, 568–581. – 9. *McCauley, T. R., Monib, A., Dickey, K. W. és mtsai:* Peripheral vascular occlusive disease: Accuracy and reliability of time-of-flight MR angiography. Radiology, 1994, 192, 351–357. – 10. Consensus document. Circulation, Suppl. IV, 1991, *84*, 1–26. –11. *Deparion, M., Depresseux, J., Petermans, J. és mtsa:* Assessment of flow and oxigen delivery to the lower extremity in arterial insufficiency: a PET-scan study comparison with other methods. Angiology, 1991, *42*, 788–795. – 12. *Deparion, M., Zicot, M.:* The quantitation of blood flow/metabolism coupling at rest and after exercise in peripheral arterial insufficiency, using PET and 15–0 labeled tracers. Angiology, 1996, *47*, 991–999. – 13. *Forconi, S., Jageneau, A., Guerrini, M. és mtsai:* Strain gauge plathysmography in the study of circulation of the limbs. Angiology, 1979, *30*, 487–497. – 14. *Fórizs Z., Bartos G., Góg B. és mtsai:* A Doppler-ultrahang vizsgálat diagnosztikus lehetőségei az alsó végtag krónikus obliteratív verőér-betegségeiben. Orv. Hetil., 1981, *122*, 2411–2414. – 15. *Fórizs Z., Hetényi A.:* Angiológiai Doppler-diagnosztika. Springer-Verlag, Budapest, 1995, 44–47. old. –16. *Franzeck, U. K., Talke, P., Berstein, E. F. és mtsai:* Transcutaneus PO_2 measurement in helath and peripheral arterial occlusive disease. Surgery, 1982, *91*, 156–163. – 17. *Fronek, A., Coel, M., Bernstein, E. F.:* Quantitative ultrasonographic studies of lower extremity flow velocities in health and disease. Circulation, 1976, *53*, 957–960. – 18. *Gardner, A. W., Skinner, J. S., Cantwell, B. W. és mtsai:* Relationship between foot transcutan oxygen tension and ankle systolic blood pressure at rest and following exercise. Angiology, 1991, *42*, 481–490. – 19. *Gardner, W. A., Skinner, J. S., Vaughan, N. R. és mtsai:* Comparison of treadmill walking and stair climbing over a range of exercise intensities in peripheral vascular occlusive disease. Angiology, 1993, *44*, 353–360. – 20. *Gundersen, J.:* Segmental measurements of systolic blood pressure in the extremities including the thumb and the great toe. Acta Chir. Scand. Suppl., 1972, 426–430. – 21. *Hiatt, W. R., Nawaz, D., Regensteiner, J. G. és mtsai:* The evaluation of exercise performance in patients peripheral vascular disease. J. Cardiopulm. Rehabil., 1988, *12*, 525–532. – 22. *Hillestad, L. K.:* The peripheral blood flow in intermittent claudication IV. The significance of the claudication distance. Acta Med. Scand., 1963, *173*, 467–478. – 23. *Hirai, M., Schoop, W.:* Clinical signifi-

cance of Doppler velocity and blood pressure measurements in peripheral arterial occlusive disease. Angiology, 1984, *35*, 45–53. – 24. *Hoffmann, U., Schneider, E., Bollinger, A.:* Flow motion waves with high and low frequency in severe ischaemia before and after percutaneus transluminal angioplasty. Cardiovasc. Res., 1990, *24*, 711–718. – 25. *Hummel, B. W., Hummel, B. A., Mowbry, A. és mtsai:* Reactiv hyperemia vs treadmill exercise testing in arterial disease. Arch. Surg., 1978, *113*, 95–98. – 26. *Isacsson, S.:* Venous occlusion plethysmography in 55-year old men. Acta Med., Scand., 1972, *Suppl. 1*, 20–24. – 27. *Johnson, W. C.:* Doppler ankle pressure and reactive hyperemia of arterial insufficiency. J. Surg. Res., 1975, *18*, 177–180. – 28. *Kram, H. B., Appel, P. L., White, R. A. és mtsa:* Assessment of peripheral vascular disease by postocclusive transcutaneus oxygen recovery time. J. Vasc. Surg., 1984, *1*, 628–631. – 29. *Kram, H. B., White, R. A., Tabrisky, J. és mtsai:* Transcutaneus oxygen recovery and toe pulse reappearence time in the assessment of peripheral vascular disease. Circulation, 1985, *72*, 1022–1027. – 30. *Laig, S. P., Greenhalg, R. M.:* Standard exercise test to assess peripheral arterial disease. Br. Med. J., 1980, *280*, 13–16. – 31. *Laig, S. P., Greenhalg, R. M.:* Treadmil testing in the assessment of peripheral arterial disease. Inter. Angio., 1986, *5*, 249–252. – 32. *Langholz, J., Heidrich, H., Krahe, T. és mtsai:* Echo-enhanced ultrasound imaging of leg arteries with Levovist (SH U 508 A), multicenter clinical trial results. Angiology, 1996, *47 (Suppl.)*, 37–49. – 33. *Lelkes J., Márk B.:* Új plethysmograph alkalmazása a végtag vérátáramlás változásainak tanulmányozására. Orv. Hetil., 1974, *115*, 91–92. – 34. *Leng, G. C., Fowkes, F. G., Donnan, P. T. és mtsai:* Reactive hyperemia test in a random sample of the general population. J. Vasc. Surg., 1993, *17*, 479–486. – 35. *Liu, Y., Steinacker, J. M., Opitz-Gress, A. és mtsai:* Comparison of whole-body thallium imaging with transcutaneus PO_2 in studying regional blood supply in patients with peripheral arterial occlusive disease. Angiology, 1996, *47*, 879–886. – 36. *Meskó É.:* Fizikális diagnosztika. Angiológia. Szerkesztette: Szabó Z., Solti F., Nemes A.: Medicina, Budapest, 1990, 41–45. old. – 37. *Mouren, X., Gaillard, Ph., Massoneau, M. és mtsa:* $TcPO_2$ measurement during stress in stage II. obliterative arterial disease. Angiology, 1996, *47*, 329–336. – 38. *Ohgi, S., Ito, K., Mori, T.:* Quantitative evaluation of the skin circulation in ischemic legs by transcutaneus measurement of oxygen tension. Angiology, 1981, *32*, 833–840. – 39. *Schlief, R.:* The use of Levovist (SH U 508 A) for echoenhancement of vascular Doppler imaging in clinical diagnosis. Angiology, Suppl., 1996, *47*, 3–8. – 40. *Strandel, T., Wahren, J.:* Circulation in the calf at rest, after arterial occlusion and after exercise in normal subjects and in patients with intermittent claudication. Acta Med. Scand., 1963, *173*, 99–105. – 41. *Thulesius, O.:* Systemic and ankle blood pressure before and after exercise in patients with arterial insufficiency. Angiology, 1978, *29*, 374–378. – 42. *Ubbink, D. Th., Janssen, H. A. M., Schreurs, M. M. A. és mtsa:* Capillary microscopy is a diagnostic aid in patients with acral ischemia. Angiology, 1995, *46*, 59–64. – 43. *Verhagen, P. F., Dejong, T. J., Van Vroonhoven, Th. J.:* Ankle pressure changes during reactive hyperemia in peripheral arterial disease. Vasa, 1983, *12*, 29–34. – 44. *Whitney, R. J.:* Measurement of change in human limb volume by means of a mercury in rubber gauge. J. Physiol., 1949, *109*, 5–7. – 45. *Wilkinson, D., Vowden, P., Parkin, A. és mtsai:* A reliable and readily available method of measuring limb blood flow in intermittent claudication. Br. J. Surg., 1987, *74*, 516–519. – 46. *Wilkinson, D., Parkin, A., Vowden, P. és mtsai:* Application of a new method of limb blood flow measurement using a radioactive isotope and a gamma camera. Angiology, 1990, *41*, 297–304. – 47. *Williams, D., Fencil, L., Chenevert, T. L.:* Peripheral arterial occlusive disease; P-31 MR spectroscopy of calf muscle. Radiology, 1990, *175*, 381–385. – 48. *Winsor, T.:* The segmental plethysmograph. A description of the instrument. Angiology, 1957, *8*, 87–101. – 49. *Winsor, T., Haumschild, D. J., Winsor, D. W. és mtsa:* Clinical application of laser Doppler flowmetry for measurement of cutaneus circulation in health and disease. Angiology, 1987, *38*, 727–736. – 50. *Yao, S. T.:* Haemodynamic studies in peripheral arterial disease. Brit. J. Surg., 1970, *57*, 761–766.

(Landi Anna dr., *Budapest*, Nagyvárad tér 1. 1096)

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

HUMAN

További információval rendelkezésre áll a HUMAN Rt. Gyógyszerismertető Osztálya, 1107 Budapest, Szállás u. 5. Telefon/fax: 262-7772

KLINIKAI TANULMÁNYOK

A jejunalis táplálás szerepe az akut nekrotizáló pancreatitis és a krónikus pancreatitis súlyos nekrózissal járó recidíváinak kezelésében

Hamvas József dr. és Pap Ákos dr.

Fővárosi Szent Imre Kórház Budapest, II. Belgyógyászat (osztályvezető főorvos: Pap Ákos dr.)

A pancreas gyulladásos megbetegedései közül az akut nekrotizáló pancreatitis a legsúlyosabb forma, amely többszervi károsodáshoz és ezen keresztül 15–20%-os halálozáshoz is vezethet. A betegek rossz anyagcsere- és tápláltsági állapota, a bakteriális translocatio növelik a súlyos szövődmények számát. A második jejunumkacsba endoscopos úton lehelyezett vékony tápszonda alkalmazásával a duodenopancreaticus mechanizmusok áthidalásával a pancreas basalis secretiója, azaz a pancreas nyugalmi állapota érhető el. A megfelelő tápszerrel végzett folyamatos nasojejunalis táplálás jobb tápláltsági és immunológiai állapotot biztosít, a bél megtartott morfológiai szerkezete, absorptiós képessége és motilitása elősegíti a pancreatitis gyorsabb lezajlását, megelőzi a bakteriális translocatiót és egyéb költséges szövődményeket. Még ha az operatív beavatkozás esetenként elkerülhetetlenné válik is, a beteg állapota és az intervenció időzítése optimálisabb, mint parenteralis táplálás esetén. A szerzők gastroenterologiai profilú osztályon szerzett tapasztalataikat ismertetik: 56 akut nekrotizáló pancreatitis és 30 súlyos akut (20%-nál több) nekrózissal járó krónikus pancreatitis adatait elemzik a betegség kimenetele, a szövődmények, a további beavatkozások szükségessége és a halálozás tükrében. A jejunalis táplálás a teljes parenteralis táplálásához képest hatékonyabban csökkentette a halálozást és az operatív beavatkozások szükségességét. A krónikus pancreatitis a maradék pancreasszövet súlyos nekrózisával ebből a szempontból az akut nekrotizáló pancreatitishez hasonlónak bizonyult. Az új módszer jelentőségét a szerzők a súlyos szövődmények elkerülésében, a betegség katabolikus jellegéhez jobban igazodó tápláltsági állapot elérésében és nem utolsósorban kisebb gazdasági terhében látják.

Kulcsszavak: nekrotizáló pancreatitis, nasojejunalis táplálás, operatív beavatkozások, mortalitás

Therapeutic effects of jejunal feeding in acute necrotising pancreatitis and in cases of chronic pancreatitis with severe necrosis of pancreas. Acute necrotising is the most serious form of pancreatic inflammatory diseases leading to multiorgan failure and high (15–20%) mortality. The poor nutritional and metabolic condition of the patient and secondary bacterial translocation further rise the mortality. A recently introduced method of continuous nasojejunal feeding putting the pancreas into rest with basal pattern of secretion resulted in lower mortality rate by using adequate nutrition into the second loop of jejunum bypassing duodenopancreatic stimulations via an endoscopically placed feeding tube. The better nutritional and immunological states of the patients, the restored absorption and intestinal motility promote the recovery of pancreatitis, prevent bacterial translocation, resulting in time and in financial spares. Although surgery is ocassionally inevitable because of progression of pancreatitis, nasojejunal feeding improves the general condition of patients more efficiently than parenteral nutrition and makes the scheduling of the operation optimal. The authors retrospectively analyse the results of treatment in 56 patients suffering from acute necrotising pancreatitis, as well as in 30 patients with chronic pancreatitis accompanied with more than 20% of necrosis in the pancreas and admitted to their gastroenterological medical department during 5 years. The effect of parenteral nutrition were less beneficial than that of jejunal feeding regarding the mortality and the necessity of operative interventions. Chronic pancreatitis with severe necrosis behaved similarly to the acute necrotising pancreatitis. The continuous nasojejunal feeding seems to be a promising new method for acute necrotising pancreatitis preventing complications and severe catabolic state of the disease by a cost – effective manner.

Key words: necrotising pancreatitis, nasojejunal nutrition, operative interventions, mortality

Az akut nekrotizáló pancreatitis (ANP) napjainkban is az egyik legsúlyosabb hasi kórkép. A betegség progressziójára és kimenetelére vonatkozóan a szakirodalom több prognosztikus tényezőt ismer, amelyek a gyakorlatban is használatosak (Ranson, APACHE stb.) (3). Mindezek és az intenzív betegellátás fejlődése ellenére a mai napig több tisztázatlan kérdés merül fel az akut pancreatitis therapiás lehetőségeit illetően (31). Alapkritérium a pancreas nyugalomba helyezése, az orális táplálás leállítása, általában teljes parenteralis táplálás alkalmazásával, majd az esetleges szövődmények sebészi ellátása (3). Szórványos nemzetközi szakirodalmi közlések a 90-es évek elején beszámoltak kis létszámú beteganyagon végzett megfigyelésekről, amelyek a jejunum II. segmentbe történő korai postoperativ enterális táplálásról szóltak (6, 10, 17, 31, 34). Ennek fiziológiai alapja a postprandialis duodenopancreaticus neurohumoralis ingerek kikap-

Rövidítések: TPT = teljes parenteralis táplálás, TET = teljes enterális táplálás, JT = jejunalis táplálás

csolása (8, 20, 30, 32, 35, 37), és az egyébként ép vékonybélbe való folyamatos táplálás élettanit megközelítő hatása, valamint a parenteralis táplálás szövődményeinek kivédése (5, 6, 23). Néhány napos teljes parenteralis táplálás után ugyanis törvényszerűen létrejön a mucosa atrophiája és a pancreatitis miatt kialakuló paralitikus ileus a patogén baktériumok arányának növekedését segíti elő (2, 7, 9). A lelassult peristaltica a dystensioval és a mucosalis barrier elégtelenségével együtt a bakteriális translocatiónak kedvez, amely a pancratitis drámai progresszióját eredményezi (1, 2, 33).

A jejunalis táplálás eredményeként a bélmozgások aktivitása fokozódik, a mesenterialis keringés javul, megfelelő összetételű tápszer alkalmazásával a mucosasejtek közvetlen táplálása is megvalósul (18, 21). A mucosa atrophiájának megelőzésével a bél integritása, immunológiai és abszorpciós funkciója helyreáll (19). Ez utóbbi a fertőzés megelőzése és az enteralis táplálás szempontjából egyaránt fontos, a pancreatitis által okozott katabolikus állapot következtében kialakult fokozott kalória-, fehérje-, nyomelem- és vitaminigény miatt (31).

Beteganyag és módszer

Kísérletes eredmények és kisszámú beteganyagon szerzett tapasztalatok alapján (5, 7, 8, 32, 37) a jejunalis táplálás módszerének alkalmazását pancreatitisben fokozatosan vezettük be, eredményeink folyamatos közreadása mellett (12, 15, 27, 29). Jelen közleményünkben osztályunkon öt év alatt (1990–1995) nekrotizáló pancreatitis miatt kezelt betegeink adatait elemezzük (15). Az összes betegszámból kizártuk az enyhe, oedemás pancreatitises eseteket. Tekintettel arra, hogy osztályunk belgyógyászati gastroenterologiai profilú részleggel működik, akut hasi katasztrófaként jelentkező eset nem szerepel betegeink között, így a jelen közleményben csak a CT-vel és UH-val igazolt legalább 20% nekrózissal járó, a klinikum által alátámasztott, súlyosnak ítélt pancreatitisek szerepelnek. Külön választottuk az egyértelműen krónikus pancreatitis talaján (meszesedés és/vagy korábbi krónikus pancreatitisre jellemző ERCP lelet) jelentkező nekrotizáló pancreatitiseket. A betegeket kor, nem, etiológiai adatok alapján tüntettük fel az *1. táblázatban.* A betegek – az utólagos elemzéskor – két csoportra voltak oszthatók a mesterséges táplálás szempontja szerint. Az egyik csoportot az infúziós kezelést, részleges kalóriapótlást kapott betegek alkották, a másik csoportba kerültek a jejunalisan táplált betegek.

1. táblázat: Betegeink megoszlása kor, nem és a pancreatitis etiológiája szerint

	Kor (átlag±SD)	Etiológia		
		alkohol	epekő	egyéb
Férfi (n = 57)	48±13,6	45	11	1
Nő (n = 29)	53±12,5	11	15	3

A jejunalis tápszonda levezetése

Módszerünk kivitelezésében újdonság a szonda endoscopos lehelyezése. Ennek elméleti alapját az operatív endoscopiából ismert módosított Seldinger-technika jelenti (36). A duodenoscopia során a gyomor, a duodenum és a Vater-papilla áttekintésére is lehetőség nyílik. Az eszköz munkacsatornáján keresztül 9–12 F átmérőjű tápszondát juttattunk Seldinger-vezető segítségével a Treitz-szalagon túlra, és rtg-ellenőrzés mellett a jejunum II. kacsba toltuk előre, majd az endoscop egyidejű kihúzása közben tolókatéterrel biztosítottuk a szonda helyben maradását. A beavatkozás napján fiziológiás sóoldatot infundáltunk 1 ml/perc sebességgel és így – stimulálva a vékonybél perisztaltikáját – a tápszonda végleg megfelelő pozícióba került.

Mesterséges táplálás

A tápszer bejuttatását speciális perfusor segítheti elő, de az általunk leggyakrabban használt módszer a gravitáció útján való tápszeradagolás volt, maximálisan 1,5–2 ml/perc sebességgel, betartva a 24 órás folyamatosságot, szükség esetén rövid (10–15) perces szünetek közbeiktatásával (5, 21, 25). Az adaptatio 1–3 napja alatt fokozatosan emelt töménységű (0,5–1 kcal/ml) tápoldat perfundálására került sor, majd 1–1,5 kcal/min sebességgel folytattuk a táplálást mintegy két hétig. Saját megfigyeléseink alapján a tápszer jellegét tekintve nem feltétel, hogy elementáris tápot alkalmazzunk, a kémiailag meghatározott, polimerikus diéták lassú bejuttatása egyenértékű táplálást biztosít kevesebb mellékhatással (27). A megfelelő jejunalis táp kiválasztásakor az ozmolaritás, fehérje-, zsír- és szénhidrát-, valamint megfelelő nyomelem- és vitamintartalom mellett fontos szempont a költség és a steril kezelhetőség (22, 26). Az ápolószemélyzet, ill. a beteg szempontjából a könnyű kivitelezés is alapkövetelmény. Naponta átlagosan 2000 kcal energia bevitelére került sor, a szükséglet a számított alapanyagcserétől és a betegség súlyosságától is függött. Leggyakrabban Nutrison Standard, Peptison 200 (Egis–Nutricia, Budapest) és Cosilat (Egis, Budapest) tápszert alkalmaztunk (12, 14). A táplálás ideje alatt szükség szerinti kiegészítő folyadékpótlásra parenteralisan is sor került. A teljes parenteralis táplálás (TPN) során 10% Fructosol, 0,9% NaCl vagy Ringer-oldat, 5–10% aminosavoldat, esetenként zsíremulzió hypocaloricus keverékét kapták a betegek a folyadékpótlás szabályai szerint (38).

Vizsgálataink a betegség diagnosztizálására és követésére

A képalkotó eljárások közül a beteg felvételekor hasi UH-t, illetve egy héten belül kontrasztanyag-erősítéssel (enhancement) pancreas CT-t végeztettünk. A nekrotizáló pancreatitis diagnózisát 20%-nál nagyobb területű, kontrasztanyag-erősítést nem mutató elhalás esetén állítottuk fel. A UH-vizsgálat gyakori ismételhetősége a betegség dinamikus követésére ad lehetőséget. Szövődménymentes esetben a táplálás megkezdése után 1 hét múlva végeztünk kontroll hasi UH-vizsgálatot, máskor akár naponta is, láz felléptekor, ill a klinikum igénye szerint sürgősségi kontroll CT-vizsgálat történt.

A mesterséges táplálás alatt meghatározott időszakokban, illetve a betegség lefolyásától függő időpontban a laboratóriumi ellenőrzést, ill. tápláltsági mutatók kontrollját végeztük. A kontrollált paraméterek: szérum és vizelet amiláz, LDH, leukocytaszám és qualitativ vérkép, akut fázis fehérjék (CRP, TNF-alfa), epeúti obstructio gyanúja esetén ALP, GGT, sebi, SGOT, a tápláltsági állapot lemérésére összfehérje, albumin, transferrin, se CN. Súlymérés, ill. egyéb antropometriai mérések mellett naponta ellenőriztük a betegek vizelet- és székletmennyiségét, meghatározott időszakonként nitrogénforgalmát is. Az elemzett időszakban a jejunalis táplálásban részesülő betegek aránya növekedett *(2. táblázat).*

2. táblázat: A jejunalis és parenteralis táplálás megoszlása a vizsgált időszakban

Év	Jejunalis táplálás n (%)	Parenteralis táplálás n (%)
1990	0 (0)	4 (100)
1991	5 (50)	5 (50)
1992	14 (67)	7 (33)
1993	13 (65)	7 (35)
1994	24 (77)	7 (23)
Összes	56	30

Eredmények

Jejunalis táplálás hatása akut pancreasnecrosissal járó esetekben

Morfológiai vizsgálatok alapján igazolt kifejezett nekrózissal járó akut pancreatitis eseteiben megfigyeléseink szerint a jejunalis táplálás javította a betegség kimenetelét *(3. táblázat)*. A műtétre vagy endoscopos interventióra került betegek aránya kissé alacsonyabb volt a TPN-t (teljes parenteralis táplálást) kapott csoport arányainál, progresszió esetén betegeinket kielégítőbb állapotban bocsáthattuk műtétre, és a műtéti mortalitásban is igazolható volt a jejunalis táplálás előnye. A műtétre szoruló esetek között feltűnően magas volt a más kórházból vagy osztályról átvett betegek aránya, akiknél a jejunalis kezelést csak néhány nap késéssel kezdhettük el, ilyenkor átmeneti javulás után gyakran tályogképződés vagy pseudocysta miatt kényszerültünk operatív beavatkozásra.

3. táblázat: Az akut nekrotizáló pancreatitis kimenetele jejunalis és parenteralis táplálás esetén

Akut nekrotizáló pancreatitis	Jejunalis táplálás n = 44 (%)	Parenteralis táplálás n = 23 (%)
Konzervatív kezelésre gyógyult	33 (75)*	10 (43)
Műtét	9 (20)	5 (22)*
Operatív endoscopia	2 (4)	5 (22)
Halálozás	2 (4)*	5 (22)

* = $p<0,05$

4. táblázat: A krónikus pancreatitis kimenetele akut, súlyos nekrózis után jejunalis és parenteralis táplálás esetén

Krónikus pancreatitis, súlyos nekrózissal	Jejunalis táplálás (n = 12)	Teljes parenteralis táplálás (n = 7)
Konzervatív kezelésre gyógyult	10*	2
Műtét	2	4
Operatív endoscopia	0	1
Halálozás	0	0

* = $p<0,05$

A jejunalis táplálás alkalmazása krónikus kalcifikáló pancreatitis súlyos, akut nekrózissal járó eseteiben

A krónikus kalcifikáló pancreatitis miatt kezelt betegek közt 19 esetben észleltük a még ép pancreasszövet változó mértékű, de 20%-nál nagyobb akut nekrózisát, akut cystaképződéssel vagy anélkül. Ezen betegek kezelése az akut nekrotizáló formák kezelésével azonos volt, a konzervatív gyógyulási arányok és a műtétre kerülő betegek száma is hasonló eloszlást mutatott, jóllehet ebben a csoportban nem vesztettünk el beteget parenteralis táplálás esetén sem *(4. táblázat)*.

A mesterséges táplálással együtt alkalmazott terápia

Rutinszerűen papillatágítókat, antacidákat, helyi érzéstelenítőket, szükség szerint fájdalomcsillapítókat adtunk (4).

Amennyiben infectióra utaló gyanújeleket észleltünk, azonnal széles spektrumú antibiotikus terápiát kezdtünk. Fertőzött nekrózis esetén (diagnosztikus punctio) vagy a pancreatitis gyors progressziójakor, vese- vagy tüdőszövődmény jelentkezésénél sebészeti osztályra való áthelyezésre került sor. Számos esetben észleltünk morfológiai komplikációt, így az esetek jelentős részében folyadékgyülem vagy pseudocystaképződést figyeltünk meg. A nekrózis területén kialakult fal nélküli cystosus felritkulások, folyadékgyülemek a jejunalis táplálás alatt spontán felszívódtak, szövetesedtek. Néhány esetben halasztott műtétre került sor, de a betegség következtében progrediált *szubkrónikus cystákat* lehetőség szerint endoscopos, szemikonzervatív úton oldottuk meg, cystogastrostomia vagy cystoduodenostomia alkalmazásával, célzott UH-os cystapunctiót követően *(5. táblázat)*. A punctatum bakteriológiai, citológiai vizsgálata lehetőséget adott a szükség szerinti terápiás módosításokra (24).

5. táblázat: Folyadékgyülem-képződéssel szövődött pancreatitis kezelési eredményei

Táplálás módja	Akut nekrotizáló pancreatitis n = 33		Krónikus pancreatitis súlyos nekrózissal n = 10	
	jejunalis	parenteralis	jejunalis	parenteralis
Konzervatív kezelésre gyógyult	17*	5	3	3
Operatív endoscopia	2	1	1	1
Műtét	5	3	0	2
Összesen	24	9	4	6

* = $p<0,05$

A jejunalis táplálás szövődményei

Az irodalmi adatokkal egyezően kevés és nem súlyos szövődményt észleltünk a szondatáplálással kapcsolatban (11, 13, 22). Leggyakrabban relatív diarrhoeáról számoltak be betegeink az adaptációs időszak alatt. Más esetben a szonda eldugulását észleltük. Mindkét szövődmény megfelelő tápszer megfelelő adagolásával elháríthatóvá vált. Egy esetben észleltünk súlyosabb, allergiás, lázas szövődményt a vékonybél fokozott permeabilitása miatt, amelynek magyarázatát az alapbetegség, – súlyos, kiterjedt, trofikus zavarokat is okozó angiologiai status – adta (13). Súlyos májelégtelenség esetén két alkalommal észleltünk az ammóniaszint emelkedésével járó kezdődő hepatikus encephalopathiát. A fenti esetekben a táplálás leállítása, ill. mennyiségi megszorítása tették átmenetivé a jelenségeket.

Költség-haszon szempontok

Az egészségügy újabb gazdasági struktúrája e súlyos betegség esetén kifejezetten nehéz helyzet elé állítja a pancreatitist gyógyító intézményeket. A klasszikus teljes parenteralis táplálás mind a gyógyítás körülményeiben, mind eszköz- és anyagigényében is jelentősen felülmúlja a jejunalis táplálás költségeit, amely az enteralis tápszer

6. táblázat: Az átlagos táplálási idő jejunalis és parenteralis táplálás esetén akut nekrotizáló pancreatitisben és krónikus pancreatitis akut necrózissal járó eseteiben (napok)

Táplálás módja	Jejunalis táplálás	Parenteralis táplálás
Krónikus pancreatitis súlyos nekrózissal	16,5*	21
Akut nekrotizáló pancreatitis	13,5*	17

* = $p<0,05$

anyagi terhét tekintve is csak harmada a megfelelően kivitelezett TPT-nak (28). A táplálásra fordított idő is lecsökken, amely egyben az ápolási idő rövidülését is jelenti *(6. táblázat)*. Ugyanakkor a megelőzött, illetve kisebb számban fellépő vagy enyhébb szövődmények tovább csökkenthetik a kiadásokat.

Megbeszélés

A pancreas nekrózissal járó gyulladásos megbetegedései a legsúlyosabb abdominalis kórképek közé tartoznak. A fellépő szövődmények, a nekrotikus állomány felülfertőződése, a többszervi károsodás miatt kialakult fulmináns lefolyás operatív beavatkozást tesz szükségessé. Az irodalmi adatok (3) ellentmondásosak a sebészeti indikációt illetően, ha csak nekrózis jelenléte igazolódik. Ezekben az esetekben a megfelelően kivitelezett konzervatív terápia szoros observatio mellett kivédheti a súlyos szövődményeket. Az utóbbi évtizedben szórványos szakirodalmi közlések és kísérleti eredmények (7, 9, 10, 16, 17, 20, 31) alapján osztályunkon fokozatosan bevezettük a rutinszerű nasojejunalis táplálást az akut pancreatitisek esetén. Ennek fiziológiai alapja a postprandialis duodenopancreaticus neurohumoralis ingerek kikapcsolása (8, 20, 30, 35) és az egyébként ép vékonybélbe való folyamatos táplálás élettanit megközelítő hatása (32, 36), valamint a parenteralis táplálás szövődményeinek kivédése (6, 22). A szondalehelyezés duodenoscopos módszere egyben lehetőséget ad a felső gastrointestinalis tractus és a papilla megtekintésére, és szükség szerint terápiás beavatkozások megtételére. A Seldinger-technika alapján (36) kivitelezett vizsgálat kiküszöböli a perisztaltikára hagyatkozó módszerek és a percutan endoscopos gastrostoma vagy jejunostoma hátrányait, illetve műtét nélkül is lehetővé teszi a szonda biztonságos, gyors lejuttatását. A mennyiségében, ozmolaritásában fokozatosan felépített folyamatos jejunalis táplálás a bélperisztaltika fenntartásával, a bélmucosa közvetlen táplálásával és a jobb tápláltsági állapot kialakításával a vizsgált betegcsoportokban csökkentette a műtétet igénylő szövődmények számát, rövidebb gyógyulási időt eredményezett a parenteralis táplálásban részesült betegcsoporthoz képest. A retrospektív analízis kapcsán számos, korábban ERCP-vel és/vagy meszesedés jelenléte alapján igazolt krónikus pancreatitis akut exacerbatióját észleltük a maradék pancreas jelentős nekrózisával. E betegcsoport kezelése és gyógyhajlama nem mutatott különbséget az akut nekrotizáló pancreatitistől. Ezek alapján a krónikus kalcifikáló pancreatitis súlyos nekrózissal járó formája a kezelés és kimenetel szempontjából az akut nekrotizáló pancreatitishez hasonló súlyosságú kórformának látszik, így – differenciáldiagnosztikai és terápiás szempontból hasonló – új entitásként írható le. Ezek a betegek – jóllehet idült betegségben szenvednek – súlyos nekrózissal járó akut exacerbatio esetén fokozott terápiás ellátást, jejunalis táplálást igényelnek. Tapasztalataink alapján az akut nekrotizáló pancreatitis és a súlyos nekrózissal járó krónikus pancreatitis a jejunalis táplálás alkalmazásával gastroenterologiai osztályon kezelhetőnek látszik, megfelelő kontrollal és sebész-belgyógyász együttműködésével, a halaszhatatlan sebészeti ellátás megfelelő időzítése mellett.

A fenti eredmények alapján úgy véljük, hogy módszerünk új terápiás lehetőséget teremt az akut nekrotizáló pancreatitis kezelésében. A kivitelezhetőség egyszerűsége miatt nem igényel intenzív osztályos hátteret, csökkenti a szövődményeket, fenntartja a betegek jó tápláltsági állapotát, gazdaságos, és kiegészítve az endoscopos operatív technikákkal, megfelelő observatio mellett belgyógyászati osztályon is jól használható eljárás. A legsúlyosabb esetekben való felhasználhatóságára intenzív osztályon való alkalmazása adhatna felvilágosítást. A TPN-nel való objektív összehasonlításra és az egyre bővülő tápszerpiac adta választási lehetőségek vizsgálatára további jól kontrollált, randomizált, prospektív vizsgálatok szükségesek.

IRODALOM: 1. *Alexander, W. J.:* Immunonutrition an emerging strategy in the ICU. JCCN, 1994, *1*, 21–41. – 2. Bacterial translocation. Current opinion in gastroenterology. J. Gastroenterol, 1992, 8, 81–111. – 3. *Berger, H. G., Büchler, M. (eds):* Acute pancreatitis. (Springer Verlag, Berlin) 1987. – 4. *Berger, Z., Pap, Á.:* The role of nitroglycerin preparation in the treatment of postacute and chronic pancreatitis. Ther. Hung., 1993, *2*, 72–78. – 5. *Bodoky Gy.:* Az enterális táplálás lehetőségei napjainkban. Anesth. Int. Ther, 1987, *17*, 121–128. – 6. *Bodoky Gy., Harsányi L.:* Mesterséges táplálási technikák szövődményeinek prospectiv vizsgálata. I. A centrális vénás kanül értékelése. Magy. Seb., 1991, 2922–2932. – 7. *Bodoky, Gy., Harsányi, L.:* The method of early postoperativ alimentation by needle-catheter jejunostomy. Acta Chirurg. Hun., 1989, *30*, 55–61. – 8. *Bodoky, Gy., Harsányi, L., Pap, Á. és mtsai:* Effect of enteral nutrition on exocrin pancreatic function. Am. J. Surg., 1991, *161*, 144–148. – 9. *Botta, D., Gauthier, A. P.:* Indication de la nutrition enterale dans les affections pancreatic. Ann. Gastroenterol. Hepatol. Paris, 1988, *24*, 335–338. – 10. *Bower, R. H., Talamini, M. A., Sax, H. C. és mtsai:* Postoperative enteral vs. parenteral nutrition. Arch. Surg., 1986, *121*, 1040–1045. – 11. *Cabr, E., Gassal, M. A.:* Complications of enteral feeding. Nutr. Int., 1993, *1*, 1–10. – 12. *Hamvas J., Pap Á.:* A jejunalis táplálás mint terápiás lehetőség a pancreas gyulladásos betegségeiben. Táplálkozás Anyagcsere Diéta, 1997, *2*, 21–24. – 13. *Hamvas, J., Bodoky, Gy., Gál, I. és mtsa:* Unexpented event during jejunal feeding. Z. Gastroenterol., 1994, *5*, 56 (Abstr.). – 14. *Hamvas, J., Bálint, L., Pap, Á. és mtsa:* Jejunal feeding (JF) for acute pancreatitis. Int. J. Pancreatol., 1992, *12*, 81 (Abstr.). – 15. *Hamvas, J., Takács, T., Pap, Á. és mtsa:* Etiology and outcome of necrotising pancreatitis admitted to medical departments. Z. Gastroenterol., 1996, *5*, 47 (Abstr). – 16. *Harsányi L., Bodoky Gy., Pap Á. és mtsai:* A jejunális táplálás két módszerének hatása a hasnyálmirigy működésére. Orv. Hetil., 1991, *48*, 2659–2667. – 17. *Hayashi, J. T., Wolfe, B. M., Calvert, C. C.:* Limited efficacy of early postoperative jejunal feeding. Am. J. Surg., 1985, *150*, 52–57. – 18. *Jackson, W. D., Grand, R. J.:* The human intestinal response to enteral nutrients: A review. J. Am. Coll. Nutr., 1991, *10*, 500–509. – 19. *Jakab L.:* Pancreatitis acuta: A szervezeti inflammatoricus válasz. Orv. Hetil., 1996, *39*, 2141–2149. – 20. *Keane, F. B., DiMagno, E. P., Malagelada, J. R.:* Duodenopancreatic reflex in humans: its re-

lationship to fasting antroduodenal motility and gastric, pancreatic, and biliary secretion. Gastroenterology, 1981, *891*, 726–731. – 21. *Keller, U., Meier, R., Bertoli, S.:* Klinische ernahrung Editor. VHC, 1992, 196–200. – 22. *Kolm, C. L., Keithley, J. K.:* Enteral nutrition potential complication and patients monitoring. Nurs. Clin. North. Am., 1989, *24*, 339–353. – 23. *Lang, C. L.:* Energy and protein needs in critically ill patients. Contempt. Surg., 1980, *16*, 29–42. – 24. *Lippai G., Topa L., Pap Á. és mtsa:* A pancreas pseudocysta-drenázs új módszere és a pseudocystatartalom vizsgálata. LAM, 1996, *6*, 708–712. – 25. *McArdle, A. H., Echave, W., Brouon és mtsai:* Effect of elemental diet on pancreatic secretion. Am. J. Surg., 1974, *128*, 690–692. – 26. *Molnár, Cs., Szalóki, T., Pap, Á. és mtsai:* Bacteriological examination of the jejunal juice obtained during the enteral nutrition of pancreas patients. Z. Gastroenterol., 1997, *5*, 95 (Abstr). – 27. *Pap, Á., Tömösközi, S., Pozsár, J.:* Protein and fat excretion of pancreatic patients during jejunal feeding with elementary and polymer nutrients. Digestion, 1995, *4*, 105 (Abstr). – 28. *Pap Á.:* Mesterséges táplálás és gyógytáplálás költségei. Gyógyszerpiac, 1996, *4*, 8–14. – 29. *Pap, Á., Hamvas, J., Berger, Z. és mtsai:* Jejunal feeding can promote healing of pancreas pseudocysts. Int. J. Pancreatol., 1992, *12*, 94 (Abstr). – 30. *Pfeiffer, A., Vidon, N., Feurle, G. E.:* Effects of jejunal infusion of different caloric loads on pancreatic enzyme secretion and gastrointestinal hormone response in man. Eur. J. Clin. Investig., 1993, *23*, 57–62. – 31. *Pisters, P. W., Ranson, J. H.:* Nutritional support for acute pancreatitis. Surg. Gynec. Obstet., 1992, *175*, 275–284. – 32. *Rogins, H., Levmson, S. M., Singler, R. és mtsai:* Intrajejunal administration of an elemental diet at neutral pH avoid pancreatic stimulations. Am. J. Surg., 1973, *126*, 606–614. – 33. *Sax, H. C.:* Can early enteral feeding reduce postoperativ sepsis and multiple organ failure? A review of recent studies. JCCN, 1985, *1*, 1–9. – 34. *Simpson W. G., Marsano L., Gates L.:* Enterális mesterséges táplálás acut alkoholos pancreatitisben. Orvostovábbképző Szemle Különszám, 1997. – 35. *Sogni, P. és mtsai:* Inhibitory effect of jejunal high caloric nutrient load on human biliopancreatic secretion. The role of atropine, naloxon and composition of nutrient solutions. Clin. Nutr., 1993, *12*, 24–28. – 36. *Tewis, B. S., Mauer, K., Bush, A.:* Therapic placement of jejunal tubes the seldinger technique applied to the gut. Gastrointest. Endosc., 1990, *36*, 139–141. – 37. *Tohno, H., Bentley, K. G., DiMagno, E. P. és mtsai:* Carbonhydrat (CHO) in the ileum slows canine postprandial jejunoileal transit. (The CHO brake) An effect of Peptide YY (PYY)? Gastroenterology., 1988, *96*, 513. – 38. *Varga P.:* A mesterséges táplálás az 1980-as években. Orv. Hetil., 1982, *123*, 2761–2768.

(Hamvas József dr., *Budapest*, Tétényi út 12–16.)

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

Kérjük megrendelőink szíves megértését.

Springer Hungarica Kiadó Kft.

Furon®-nal

naponta közel

300 000 Ft (!!!)

megtakarítható*

* Magyarországon 1997-ben naponta átlagosan 110 597 tabletta és 7 612 ampulla furosemid tartalmú készítményt használtak fel.

Ha Ön a szükséges furosemid kezelést **Furon®**-nal végzi, fogyasztói áron számolva, tablettánként 2 Ft-ot, ampullánként pedig 9,90 Ft-ot takarít meg.

A **Furon®** 250 mg-os infúziós koncentrátummal azonos hatóanyagtartalomra (12,5 darab 20mg-os ampulla) számítva, kórházi áron 259 Ft-tal fizet kevesebbet.

90% KGY

Sok kicsi sokra megy !

Minőség reális áron

Ludwig Merckle GmbH

Magyarországi Információs Iroda
1145 Budapest, Uzsoki u. 36/a
Tel: 251-86-96, Fax: 251-48-79

Folytassa, Doktor úr!

Hat éve *használom az* ***Augmentint*** *háziorvosi gyakorlatomban. A SmithKline Beecham évtizedek óta áll a kutatás-fejlesztés élvonalában, melynek egyik fő eredménye a béta-laktamáz* ***rezisztenciát legyőző*** *Augmentin. Tudom, hogy a világ több, mint 100 országában törzskönyvezték*[1]*. Ha új indikációban próbáltam ki a z Augmentint, több, mint* ***750 klinikai vizsgálat*** *eredményeiből tájékozódhattam*[1]*. Számomra fontos, hogy a gyógyszer* ***tisztaságát*** *a gyártó szavatolja, hiszen a nem tökéletesen tisztított klavulánsavban visszamaradó toxikus anyagok felelnek a gasztointesztinális mellékhatásokért. Az Alexander vizsgálat kimutatta, hogy a vizsgált oralis makrolid és béta-laktám antibiotikumok közül az Augmentin ma is* ***hatékony, megbízható*** *antibiotikum a bronchitisben, pneumoniában, otitisekben és sinusitisekben előforduló legfontosabb kórokozók ellen*[2]*.* ***Bizalmam*** *at az Augmentinben a sokéves saját tapasztalatommal alapoztam meg.*

1. Data on file SmithKline Beecham
2. Jones, R Diagn Microbiol Infect Dis. 1997 27. 21-28.

AUGMENTIN

klavulánsavval potencírozott amoxycillin

SmithKline Beecham Kft. Pharma
1023 Bp., Frankel Leó út 30 - 34.
Teljeskörű információval készséggel állunk rendelkezésére

SB SmithKline Beecham Pharmaceuticals

BIOGAL

OGYI Eng. sz: 9420/41/97
Az Augmentin védjegyezett név

A vizeletenzimek aktivitásváltozása vesicoureteralis reflux szilikonnal végzett kezelésében

Rákóczy György dr., Reusz György dr., Sallay Péter dr., Németh Éva dr. és Várkonyi Ildikó dr.

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

A szerzők gamma-glutamil-transzferáz (GGT), alkalikus foszfatáz (ALP), leucin-arilamidáz (LAS) és dipeptidil-peptidáz-IV (DPP-IV), mint vizeletben ürülő kefeszegélyenzimek aktivitásváltozását mérték 20 betegnél vesicoureteralis reflux (VUR) endoscopos kezelése (SMING) előtt és után. A vizsgálatban 10 olyan beteg vett részt, akiben sikeres volt az endoscopos beavatkozás, és 10 olyan beteg, akinél nem sikerült a VUR megszüntetése az endoscopos beavatkozás során. A vizeletenzim-vizsgálatok eredménye alapján a LAS aktivitása a vizeletben nem változott SMING előtt és SMING után, a GGT, ALP, DPP-IV enzimek aktivitása a vizeletben sikeres SMING után 2–5-szöröse volt a SMING előtt mért vizeletenzim-aktivitásoknak ($p<0,03$ mindhárom enzim esetén). A SMING után mért enzimaktivitás-emelkedés mértéke nem érte el azt a szintet, hogy a vizsgált enzimek VUR esetén szűrővizsgálatra alkalmasak legyenek, mivel a SMING előtt és után mért vizeletenzim-aktivitások a normál értékhatárokat nem haladták meg. Eredményeink és az irodalmi adatok ellentmondásban vannak, amely a vizelet-mintavétel különbözőségével magyarázható. Míg betegeink ugyanazt a kemoprofilaxist kapták mindkét vizelet-mintavétel idején, addig más szerzők erre nem voltak tekintettel. A szerzők az irodalmi adatok tükrében értékelik eredményeiket.

Kulcsszavak: STING, szilikon, gyermekkor, vizeletenzim, vesicoureteteralis reflux

Changes of urinary enzymes' activity after endoscopic treatment of resico-ureteric reflux. The urinary enzymes Gamma Glutamyl Transferase (GGT), Alkaline Phosphatase (ALP), Leucine-Arylamidase (LAS) and Dipeptidyl-Peptidase-IV (DPP-IV) were measured before and after endoscopic treatment of vesico-ureteric reflux (VUR) in two groups of twenty children's. Ten patients had undergone successful endoscopic corrective surgery for VUR, another 10 patients had unsuccessful endoscopic intervention. After successful treatment the activity of LAS in the urine did not change, but that of GGT, ALP and DDP-IV activity in the urine was 2–5 times higher than before treatment ($P<0.03$ for all theree enzymes). Considerable changes of urinary enzymes' activity were not observed following unsuccessful endoscopic treatment. Our data and the literature are contradictory. However this contradiction might be explained by the differences in urine sampling methods. Our patients received the same chemoprofilactic drug at the time of both urine sampling, a point not considered by other researchers. The extent of increase of enzyme activity after endoscopic treatment of VUR did not reach the level that would permit the use of investigated enzymes for screening, because the observed changes did not exceed the limits of the normal range.

Key words: enzymuria, vesico-ureteric reflux, paediatric, silicon

Anderson és *Hambury* (2, 17) vizeletenzim-aktivitás csökkenést észleltek vesicoureteralis reflux (VUR) endoscopos kezelését követően.

Négy, a vesében kefeszegélyenzimnek tekinthető vizeletenzimet: a gamma-glutamil-transzferázt (GGT), az alkalikus foszfatázt (ALP), a leucin-arilamidázt (LAS) és a dipeptidil-peptidáz-IV-et (DPP-IV) vizsgáltuk VUR-os betegeknél az endoscopos kezelést megelőzően és követően. Azzal a céllal mértük a betegek vizeletenzim-aktivitásának változását az enzim ürítésre ható minden lehetséges tényező figyelembevételével, hogy a VUR okozta veseparenchyma-károsodást a különböző vizeletben ürülő enzimek aktivitásváltozásának megismerésével ki tudjuk mutatni, és hogy ezek a változások nyújtanak-e segítséget a VUR diagnosztizálása és kezelése során.

Rövidítések: VUR = vesicoureteralis reflux; STING = Subureteric Teflon Injection; SMING = Subureteric Makroplaszt Injection; GGT = gamma-glutamil-transzferáz; ALP = alkalikus foszfatáz; LAS = leucin-arilamidáz; DPP-IV = dipeptidil-peptidáz-IV

A húgyhólyag submucosájába, az ureterszájadékok alá adott teflon használatát a vesicoureteralis szájadék szűkítésére VUR esetén dublini gyermeksebészek írták le először (26), a módszer világszerte elterjedt felnőtt- és gyermekkorban. Az alkalmazott anyagok előnyeiről és hátrányairól számos közlemény jelent meg (2, 7, 9, 14, 16, 24). Gyermekkori akalmazásról jelentek meg hazai közlemények (19, 20), de széles körű elterjedésről nem beszélhetünk.

Ha a beavatkozást teflonnal végzik, akkor STING-nek, ha makroplaszttal, akkor SMING-nek nevezik (subureteric teflon, ill. macroplast injection).

Beteganyag és módszer

A VUR endoscopos kezeléséhez szilikonpasztát (Makroplaszt Jakoby Pharmazeutika) alkalmaztunk *O'Donnell* módszere szerint (26). A beavatkozásokat altatásban végeztük, háton fekvő helyzetben és kb. 15–25 percet vett igénybe. Egyenes munkacsatornás, előretekintő cystoscopot használtunk.

GGT, ALP, LAS és DPP-IV enzimeket, mint vizeletben ürülő kefeszegélyenzimek aktivitásváltozását vizsgáltuk 20 betegnél. A vizsgálatban 10 olyan beteg vett részt, akiben sikeres volt az endoscopos beavatkozás, és 10 olyan beteg, akinél nem sikerült a VUR megszüntetése. Az enzimvizsgálatok során a VUR endoscopos kezelése előtti és a beavatkozás után 4–6 hónappal elvégzett kontroll cystographia idején levett vizeletenzim-aktivitásokat hasonlítottuk össze az egyes csoportokban. A betegek tartós kemoprofilaxisban részesültek mindaddig, amíg a VUR megszűnését be nem bizonyítottuk. A SMING előtti és utáni vizelet-mintavételek idején ugyanazt az antibiotikumot, illetve vizeletdezinficienst szedték az enzimaktivitások összehasonlíthatósága érdekében. Betegeink 2–18 évesek voltak, az átlagos életkor 6,7 év, a fiú : lány arány 1 : 2 volt.

A beavatkozás előtti kivizsgálás során teljes vizelet, vizeletbakteriológia, hasi ultrahangvizsgálat, retrográd cystographia, vese izotópvizsgálat (statikus és dinamikus), vérzési és alvadási idő, vérkép, süllyedés, májfunkció, szérum elekrolitok, karbamid, kreatinin vizsgálatok történtek. Azokat a betegeket, akiknél húgyúti infekciót észleltünk, a vizeletenzim-vizsgálatokból kizártuk.

A szülői felvilágosítás nem csak a beavatkozás és a narkózis miatt volt szükséges. A szülőket a szilikon mint implantátum alkalmazásáról is felvilágosítottuk és beleegyezésüket külön is rögzítettük.

A gyermekek a SMING kezelés napján vénás antibiotikus profilaxisban részesültek. A beavatkozást követően 24 órával és egy héttel kontroll vese UH-vizsgálat történt, az esetleg okozott húgyúti obstrukció felismerésére.

A 20 betegnél 34 uretert kezeltünk, 7 betegnek kétoldali, 3 betegnek egyoldali VUR-ja volt mindkét csoportban. I. fokú VUR-t egy ureterben, II. fokú VUR-t 7 ureterben, III. fokú VUR-t 22 ureterben, IV. fokú VUR-t 4 ureterben kezeltünk.

Betegeinknél a SMING kezelés indikációja mindkét csoportban hasonló volt: II–IV. fokú, primer VUR ami 2–3 évig tartó konzervatív kezelés mellett nem javult, akár társult korábban hozzá ismétlődő pyelonephritis, akár nem. Gyógyultnak akkor tekintettük a betegeket, ha a VUR teljesen megszűnt.

A vizeletenzim-meghatározáshoz a reggeli második vizeletet használtuk. A vizeletmintákat 1–2 órán belül lefagyasztottuk, és –20 °C-fokon tároltuk az enzimmeghatározás idejéig. GGT (EC-2.3.2.2.) esetén L-glutamil-4-nitroanilid, ALP (EC-3.1.3.1.) esetén 4-nitrofenil-foszfát, LAS (EC-3.4.11.2.) esetén L-leucin-4-nitroanilide, DPP-IV (EC-3.4.14.5.) esetén glicil-prolin-nitroanilide szubsztrátokat használtunk. Az enzimek aktivitását mikromódszerrel, 96 lyukú nagy ELISA lemezen mértük, és 405 nm-es fényszűrőn olvastuk le Multi Skan Plus II. ELISA Reader-en. Az enzimaktivitást a szubsztrátkoncentráció változásának megfelelően nmol/perc/ml-ben kaptuk meg, és ezen értékeket a vizeletminták kreatininre vonatkoztatott értékeivel hasonlítottuk össze (21).

Eredmények

A sikeresen és sikertelenül kezelt csoportokban a SMING előtt és után mért vizeletenzim-aktivitás értékeket és azok százalékos változását az *1. táblázatban* foglaltuk össze. Eszerint a DPP-IV vizeletenzim-aktivitás az eredményes beavatkozás után 216%-ra, a GGT 590%-ra, az ALP aktivitás 417%-ra emelkedett ($p<0,03$ mindhárom ezim esetén), míg a LAS nem változott. A sikertelen esetekben a DPP-IV aktivitás 68%-ra, a GGT aktivitás 76%-ra csökkent, az ALP aktivitás 223%-ra, a LAS aktivitás 180%-ra emelkedett. A sikeres és sikertelen csoport enzimaktivitásai egymással nem összehasonlíthatóak, mivel a sikertelen csoport DPP-IV, GGT és ALP enzimaktivitása SMING előtt többszöröse a sikeres csoport SMING előtti enzimaktivitásainak.

A sikeres SMING után észlelt GGT, DPP-IV és ALP aktivitások emelkedésének mértéke nem érte el a kóros határértéket, azok minden esetben a normál tartományba estek (az általunk vizsgált enzimek vizeletben mért aktivitásának normálértékei: ALP = 0,1–1,4 U/mmol kreatinin; GGT = 3,3–15 U/mmol kreatinin; LAS = 0,2–2,4 U/mmol, kreatinin; DPP-IV = 0,1–1,2 U/mmol kreatinin (21).

Megbeszélés

A vizeletenzim-vizsgálatok az elmúlt két évtizedben indultak fejlődésnek, jelentős diagnosztikus segítséget jelentenek a belgyógyászati vesebetegségek követésében, a gyógyszerek vesetoxicitásának vizsgálatában, a hypoxiás vesekárosodás mértékének és prognózisának meghatározásában, valamint a transzplantált vese rejekciójának előrejelzésében (3, 18, 21, 28, 29, 31, 32).

Vizeletenzim-vizsgálataink eredményei ellentmondásban vannak *Anderson és mtsai,* valamint a *Hambury* és *Calvin* közleményeiben szereplő adatokkal (2, 17). Az általuk vizsgált VUR-os betegeknél az enzimaktivitások csökkenését mutatták ki sikeres SMING, ill. STING beavatkozás után, míg saját anyagunkban az enzimaktivitások növekedését észleltük sikeres SMING után. Ennek egyik magyarázata lehet, hogy az antibiotikumok jelentősen befolyásolják a vizeletben ürülő enzimek mennyiségét (21), mi kifejezett gondot fordítottunk arra, hogy a betegek a beavatkozás előtti és utáni vizelet-mintavétel idején ugyanazt az antibiotikumot, ill. vizeletdezinficienst szedjék, míg a másik két munkacsoport betegeinél erre nem voltak figyelemmel. Az egyik munkacsoport betegei egyáltalán nem kaptak antibiotikumot a SMING utáni vizelet-mintavétel idején, mivel a SMING végzésekor ugyanabban a narkózisban elvégezték a retrográd cystographiát (2). A régóta fennálló, a kefeszegélyt tartósan károsító VUR sikeres kezelése után a vizeletenzim-aktivitás általunk észlelt emelkedését valószínűleg az

1. táblázat: Sikeres és sikertelen SMING előtt és után mért vizeletenzim-aktivitásértékek és azok százalékos változása

	DPP IV	GGT	ALP	LAS
SMING előtt				
sikeres	0,030 (0,007)	0,104 (0,054)	0,201 (0,074)	0,389 (0,134)
sikertelen	0,113 (0,054)	0,927 (0,429)	0,409 (0,047)	0,303 (0,068)
SMING után				
sikeres	0,065 (0,018)	0,615 (0,216)	0,840 (0,22)	0,359 (0,053)
sikertelen	0,078 (0,025)	0,705 (0,197)	0,916 (0,298)	0,548 (0,174)
Változás				
sikeres	216,0%	590,9%	417,4%	92,4%
sikertelen	68,7%	76,0%	223,8%	180,6%

Az enzimaktivitások átlaga U/mmol kreatininben, a zárójelben a SEM értékek szerepelnek, amelyhez torzítatlan szórást számoltunk n-1 módszerrel

enzimürítés normalizálódásának lehet tekinteni, de az sem kizárt, hogy az ureterszájadékban létrehozott relatív szűkület következtében alakul ki. További vizsgálatok szükségesek az általunk kimutatott enzimaktivitás-változások pontos okának meghatározására.

A sikeresen és sikertelenül kezelt csoportok kezelés utáni eredményeit nem tartjuk egymással összehasonlíthatónak, mivel a SMING előtt a sikeres és sikertelen eredményű csoport enzimaktivitása jelentősen különbözött egymástól, pedig a két csoportba közel azonos súlyosságú betegek tartoztak, és azonos arányban szedték a különböző orális antibiotikumokat. Fontos hangsúlyozni, hogy VUR esetén mi és más munkacsoport sem talált kóros tartományba eső enzimaktivitás-emelkedést.

A VUR spontán is gyógyulhat, de a tartós antibiotikus kezelés, műtéti vagy endoscopos korrekció indokolttá válhat bármely szövődmény jelentkezésekor, nevezetesen pyelonephritis vagy a veseműködés károsodása esetén (5). A kezelés fontosságát jelzi, hogy a művesekezelésre szoruló betegek 10%-ánál kóroki szerepet játszik a VUR. Az endoscopos kezelés eredményessége azon centrumokban, ahol a beavatkozást rendszeresen végzik, 80–90%-os (2, 9, 27). Az endoscopos VUR kezelés előnye, hogy alkalmazása egyszerű, gyakrabban javasolható, mint a sebészeti beavatkozás, így a tartós profilaktikus antibiotikus kezelést hamarabb elhagyhatjuk. A SMING elvégzése után 24 órával a betegek döntő többsége hazaengedhető, szemben a műtét során szükséges kb. 10–14 napos bentfekvéssel.

A IV–V. fokú VUR esetén az irodalmi adatok inkább a műtétet ajánlják, mivel a SMING-et az esetek több mint felénél 2–3-szor ismételni kell az 50%-os eredményesség eléréséhez is (7, 9, 14, 24, 27). Sikertelen SMING után eddig 8 betegünk került műtétre. A reimplantáció során a szilikon közvetlen környezetében kisfokú fibrosist találtunk, de ez sem az anyag eltávolítását, sem a reimplantáció elvégzését jelentősen nem nehezítette meg.

A SMING nem végezhető el szilikonallergia, valamint húgyúti infekció esetén, vagy ha a VUR-hoz stenosis is társul, szülői beleegyezés hiányában, valamint ha a beavatkozáshoz szükséges narkózis kontraindikált. Mi allergiás reakciót nem észleltünk. Egy betegnek volt tartós microhaematriája 3 hónappal a SMING után is, de a kontroll cystoscopia szerint ez nem függött össze a szilikon használatával, mivel a beadás helyén a nyálkahártya ép volt. Tartós húgyúti obstrukciót nem észleltünk, átmeneti enyhe húgyúti tágulatot 6 esetben tapasztaltunk a SMING után, amely spontán, 1–2 hét alatt elmúlt.

Az általunk is alkalmazott szilikonpasztát Európa számos országában, több éve alkalmazzák a VUR kezelésére, incontinentia urinae bizonyos formáiban és a plasztikai sebészetben (4, 8, 9, 12, 15, 19, 30). A hazai endoscopos VUR kezelés szűkkörű alkalmazásának egyik oka, hogy az alkalmazott teflontartalmú anyaggal kapcsolatban számos szövődményt közöltek: például progresszív hegesedés, migráció, embolizáció (1, 11, 15, 22, 23), másrészt a módszer a mindennapi orvosi gyakorlatba még nem épült be. Valószínűleg jelentős gátló tényező, hogy az újabban alkalmazott szilikon és kollagén igen drágák. Szilikon alapanyagú implantátumokat a plasztikai sebészetben különböző célokra hazánkban is használnak, de VUR kezelésére szilikontartalmú készítményt eddig hazánkban még nem alkalmaztak. A VUR kezelésénél használt szilikonpaszta 100 mikronnál nagyobb polimerizált dimetilsiloxan részecskékből áll, így mikroembolizálódás nem fordulhat elő (6). A kollagénnel ellentétben nem szívódik fel, a beadás után térfogatát, alakját nem változtatja meg, így hatása tartósan megmarad (6, 10, 12, 13).

Minden implantátum esetében van egy bizonyos kockázat, hogy mint idegen anyag kóros folyamatokat, autoimmun megbetegedést vagy daganatképződést indukálhat az emberi szervezetben. A szilikon ezirányú mellékhatásait évtizedek óta kutatják, de ilyen mellékhatást egyértelműen sosem bizonyítottak (4, 8, 12, 15).

Az endoscopos VUR kezelés alkalmazható kettős uretereknél (25), reimplantált ureterben jelentkező VUR megszüntetésére akár vesetranszplantáció után is, de ezen betegeket ebből a vizsgálatból kihagytuk, mivel a vizeletenzim-ürítésüket számos tényező jelentősen befolyásolja. Betegeink között nem volt neurogén hólyag eredetű VUR, pedig ez is egyik fontos indikációs területe a SMING-nek, ill. a STING-nek (20, 26).

Minden beteget SMING után tartós nephrologiai gondozásba kell venni ugyanúgy, mint minden ureterreimplantáción átesett beteget.

1998. áprilisától az Országos Egészségbiztosítási Pénztár a szilikon paszta használatát VUR kezelésénél az egyedileg finanszírozandó beavatkozások közé sorolta.

Köszönettel tartozunk *Selmeci László dr.* egyetemi tanárnak a vizeletenzim-meghatározásokhoz nyújtott segítségért, Takács László dr. az orvostudomány doktorának, hogy a DPP-IV meghatározásához szükséges enzimet és szubsztrátot rendelkezésünkre bocsátotta, Verebély Tibor dr. egyetemi tanárnak szakmai útmutatásáért, valamint a munkánkat segítő nővéreknek és asszisztensnőknek.

Vizsgálatainkat a T 15995, valamint a T 22829 számú OTKA támogatásával és az ETT engedélyével végeztük.

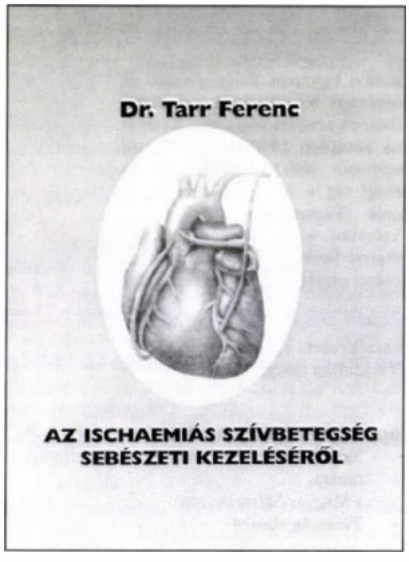
IRODALOM: 1. *Aaronson, I. A., Rames, R. A., Greene, W. és mtsai:* Endoscopic treatment of reflux: migration of Teflon to the lung and brain. Eur. Urol., 1993, *23,* 394–499. – 2. *Anderson, D. N., Driver, C., Whiting, P. H. és mtsa:* Reflux-induced renal parenchymal injury: evaluation by urinary enzyme management. Pediatr. Surg. Int., 1995, *10,* 108–110. – 3. *Anderson, D. N., Driver, C., Youngson, G. G. és mtsa:* Urinary enzyme excretion patterns in children. Pediatr. Surg. Int., 1995, *10,* 111–114. – 4. *Angel, M.:* Do breast implants cause systemic disease? N. Eng. J. Med., 1994, *24,* 1748–1749. – 5. *Bailey, R. R.:* Vesico-ureteric reflux, urinary tract infection, and renal damage in children. Lancet, 1995, *346,* 900. – 6. *Beisang, A. A., Ersek, R. A.:* Mammalian response to subdermal implantation of textured microimplants. Aesth. Plast. Surg., 1992, *16,* 83–90. – 7. *Bhatti, H. A., Khattak, H., Boston, V. E.:* Efficacy and causes of failure of STING in primary VUR. Br. J. Urol., 1993, *71,* 221–225. – 8. *Bridges, J. A.:* Silicon implant controversy continues. Lancet, 1994, *334,* 1451–1452. – 9. *Bukley, J. F., Azmy, A. A., Fyfe, A. B.:* Endoscopic correction of VUR with injectable silicon macroparticules. Annual Meeting of the British Association of Urological Surgeons, Harrogate, 1993, May, Abstract 135. – 10. *Cendron, M., Leonard, M. P., Gearhart, J. P.:* Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux using crosslinked bovine dermal collagen. Ped. Surg. Int., 1991, *6,* 295–300. – 11. *Cleas, H. és mtsai:* Pulmonary migration following periuretheral Politef injection for urinary incontinence. J. Urol., 1989, *142,* 821–822. – 12. *Ersek, R. A., Beisang, A. A.:* BIOPLASTIQUE: A New Textured Copolymer Microplastique Promises Permanence in Soft-Tissue Augmentation. Plast. Reconstr. Surg., 1991, *87,* 693–702. – 13. *Frey, P., Jenny, P., Herzog, B.:* Endoscopic subureteric collagen injection (SCIN) a new alternative treatment of vesicoureteric reflux in children. Experience in 82 refluxing ureters. Ped. Surg. Int., 1991, *6,* 287–294. – 14. *Frey, P., Whitaker, R. H.:* Prevention

of Vesicoureteric Reflux by Endoscopic Injection. Br. J. Urol., 1992, *69*, 1–6. – 15. *Gabriel, E. S. és mtsai:* Risk of connective-tissue disease and other disorders after breast implantation. N. Engl. J. Med., 1994, *24*, 1697–1702. – 16. *Gordon, I.:* Vesico-ureteric reflux, urinary tract infection and renal damage in children. Lancet, 1995, *346*, 489–490. – 17. *Hambury, D. C., Calvin, J.:* Proteinuria and enzymuria in vesicoureteric reflux. Br. J. Urol., 1992, *70*, 603–609. – 18. *Horpacsy, G., Zinsmeyer, J. és mtsai:* Value of determination urinary enzymes after human transplantation: early warning of rejection or not? Clin. Chemistry, 1977, *4*, 770–771. – 19. *Jainsch M., Jászai V., Pintér A. és mtsa:* Gyermekkori vesicoureteralis reflux kezelés Teflon-paszta suburetericus injectálásával. Orv. Hetil., 1994, *135*, 75–76. – 20. *Jainsch M., Farkas A., Pintér A. és mtsa:* A vesicoureteralis reflux kezelése gyermekkorban suburetericus Teflon injectálással – újabb eredmények. Magyar Urológia, 1994, *1*, 69–72. – 21. *Joung, K., Mattenheimer, H., Bruchardt U.:* Urinary enzymes in clinical and experimental medicine. Springer-Verlag, 1994. – 22. *Malazia, A. A., Rushton, H. G., Woodard, J. R.:* Migration and granulomatous reaction after periurethral/subureteric injection Polytef. Clin. Invest., 1984, *24*, 22–29. – 23. *Meli, R. J., Ros, P. R.:* CT and MR appearance of subureteric Teflon and periureteral Teflon migration: a case report. Magn. Reson. Imaging., 1992, *10*, 487–490. – 24. *Merchx, L., Boe, D. V. és mtsai:* Endoscopic Submucosal Teflon Injection: an alternative treatment of VUR in children. Eur. J. Pediatr. Surg., 1995, *5*, 34–36. – 25. *Miyakita, H., Puri, P.:* Endoscopic correction of vesicoureteric reflux in duplex systems. Eur. Urol., 1993, *24*, 111–115. – 26. *O'Donell, B., Puri, P.:* Treatment of vesicoureteric reflux by endoscopic injection of Teflon. Brit. Med. J., 1984, *289*, 7–9. – 27. *O'Donnell, B., Puri, P.:* Technical refinement in endoscopic correction of vesicoureteral reflux. J. Urol., 1988, *140*, 1101–1102. – 28. *Price, R. G.:* Urinary enzymes, nephrotoxicity and renal disease. Toxicology, 1982, *23*, 99–134. – 29. *Sárvári E., Borka P., Sulyok B. és mtsai:* Diagnostic value of Urinary enzyme determination in Renal Transplantation. Transplant. International, 1996, *9*, 35–39. – 30. *Smith, D. P., Kaplan, W. E., Oyasu, R.:* Evaluation of Macroplastique as an alternative in the endoscopic treatment of VUR. J. Urol., 1994, *152*, 1225. – 31. *Ward, J. P.:* Urinary Gamma-glutamyl Transpeptidase, an Indicator of Renal Ischemic Injury and Homograft Rejection. Br. J. Urol., 1976, *47*, 765–770. – 32. *Wolf, G. és mtsai:* Urinary excretion of Dipeptidyl – aminopeptidase-IV in patient with renal disease. Clinical Nephrology, 1990, *33*, 136–142.

(Rákóczy György dr., *Budapest*, Bókay J. 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



1998. áprilisban megjelenik

Dr. Tarr Ferenc

AZ ISCHAEMIÁS SZÍVBETEGSÉG SEBÉSZETI KEZELÉSÉRŐL

című könyve

320 oldalon színes ábrákkal, diagramokkal.

Általános orvosoknak, kardiológusoknak, és szívsebészeknek.

A kiadvány megrendelhető a mellékelt megrendelőlapon, amelyet a szerző címére

HIETE, Szív- és Érsebészeti Klinika, 1135 Budapest, Szabolcs u. 35.

szíveskedjék elküldeni.

A könyv ára: 3500 Ft.

A megrendelés kézhezvétele után befizetési csekket küldünk, amelynek beérkezését követően a könyvet postázzuk.

MEGRENDELŐLAP

Alulírott megrendelem postai teljesítéssel az alábbi kötetet:

Dr. Tarr Ferenc: Az ischaemiás szívbetegség sebészeti kezeléséről ..... példányban, 3500 Ft-os áron

A megrendelő neve: .....

Címe: .....

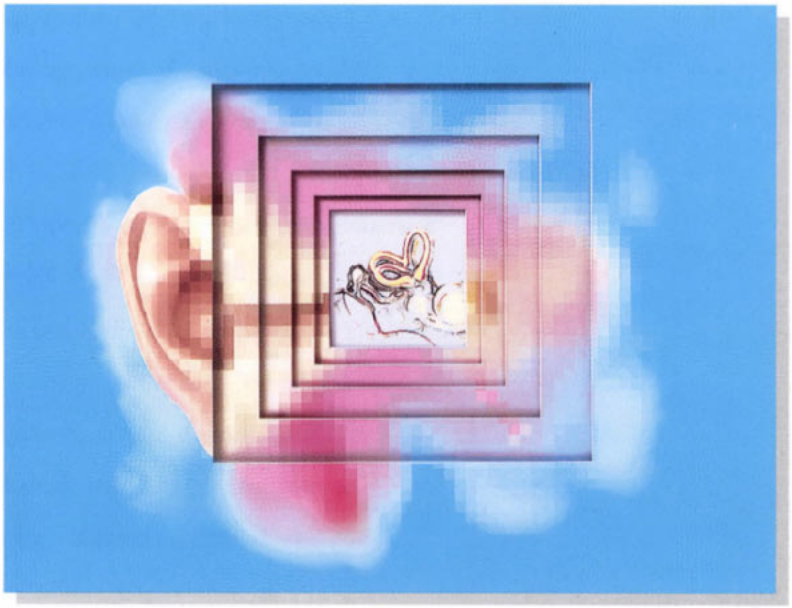
Szállítási cím: .....

.....

aláírás

Ménière-tünetegyüttes esetén

Betaserc®



♦

Ménière-szindróma, amelyet szédülés, fülzúgás és fokozódó hallásvesztés jellemez

♦

szédülés, különösen időskori szédülés

♦

a mikrocirkuláció zavarainak következtében fellépő cerebrális keringési elégtelenség

Bővebb információért, kérjük, szíveskedjék társaságunkhoz fordulni!

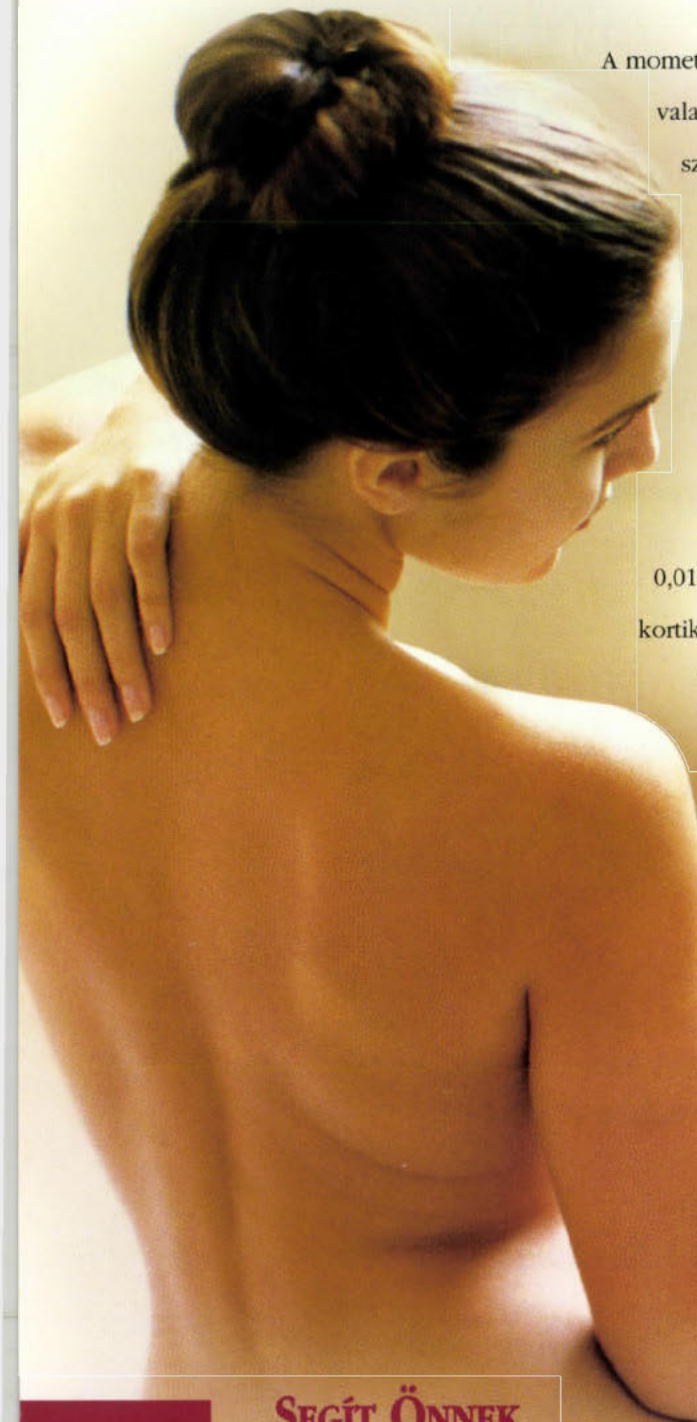
SOLVAY PHARMA Kft.
1119 Budapest, Etele út 59-61.
Tel.: 203-4289, 203-4297, 203-4305
Fax: 203-4322

SOLVAY PHARMA Kft.

Elocom®

mometasone furoate

AZ EGÉSZSÉGES BŐRÉRT



A mometazon furoát kortikoszteroid, mely gyulladást- és viszketést csökkentő, valamint érszűkítő hatása folytán külsőleg eredményesen alkalmazható a szteroid kezelést igénylő dermatosisok terápiájában.

A vizsgálatok szerint ép bőrfelületen a kenőcs alkalmazását követően 8 órával a hatóanyag 0,7%-ban szívódott fel szisztémásan, a többi gyógyszerforma esetében a felszívódás valószínűleg még kisebb mértékű. A gyulladás és/vagy egyéb bőrt érintő kóros folyamat, valamint az occlusiv kötésben történő alkalmazás növeli a percutan abszorpciót.

Hatóanyag: 0,0150 g mometazonum furoicum 15,0 g kenőcsben; 0,0150 g mometazonum furoicum 15,0 g krémben. **Javallatok**: külsőleges kortikoszteroid kezelést igénylő gyulladással és/vagy pruritussal járó bőrbetegségek (pl. psoriasis vulgaris, dermatitis atopica, irritáció és/vagy allergia okozta kontakt dermatitis).

Gyermekeknek 6 hónapos kortól (krém/kenőcs): Atópiás dermatitis, allergiás kontakt dermatitis és kortikoszteroid-érzékeny dermatitisok rövid időtartamú kezelése.

Adagolás: kenőcs és krém - naponta egy alkalommal kell az érintett bőrfelületet vékonyan bekenni. A kezelés időtartama általában 3 hét.

Megjegyzés: + csak vényre adható ki.

Csomagolás: krém: 15 g, kenőcs: 15 g, (Schering-Plough)

Rendelhetőség: vényre szabadon rendelhető

Részletesebben lásd: Alkalmazási előirat

OGYI eng. száma: 8786/41/95.

Segít Önnek

az atópiás dermatitis, ekcémák és a pszoriázis kezelésében

- számos szteroidra reagáló dermatózisban alkalmazható
- gyors és tartós javulást biztosít
- egyedülálló biztonságosság
- napi egyszeri adagolással hatékony és gazdaságos
- parabenmentes, vivőanyaga nem allergizál
- krém és kenőcs formájában rendelhető (15 g)

Schering-Plough / USA

INFORMÁCIÓS IRODA 1027 Budapest, Kapás u. 11-15. Tel.: 201-2850

Az orvosi genetikai diagnosztika új eszköze, a DNS-chip

Falus András dr.[1], Váradi András dr.[2] és Raskó István dr.[3]

Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Budapest, Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet (igazgató: Falus András dr.)[1]
Magyar Tudományos Akadémia, Szegedi Biológiai Központ, Enzimológiai Intézet (igazgató: Friedrich Péter dr.)[2]
Genetikai Intézet (igazgató: Raskó István dr.)[3]

Az elmúlt két évben elterjedőben lévő új DNS technológia, a DNS (gén)-chip eljárás hatalmas technikai előrelépést jelent a genetikai azonosítás gyors és automatizálható kivitelezésében. Az eljárás lényege, hogy fotolitográfiai és szilárd fázisú kémiai eljárások sorozata segítségével viszonylag kis felületre nagyszámú oligonukleotid ismert elrendezésben helyezhető el. A számítógép által vezérelt in situ szintézissel készülő génchipekhez a nukleotidpárosodás homológiája alapján kapcsolódhatnak a meghatározni kívánt, fluoreszkáló festékkel jelzett DNS darabok. A letapogatott képen a pozitív jelek pozíciójának azonosítása teszi lehetővé a DNS minta számítógépes azonosítását. Az új eljárás révén nemcsak DNS bázissorrend határozható meg, de ismert géneket tartalmazó genetikai hibák, fertőző mikroorganizmusok jelenléte és a transzplantációhoz, illetve az igazságügyi orvostudomány által használt genetikai markerek (pl. HLA) tipizálása válik lehetségessé. A DNS-chip módszer a genetikai diagnosztika új forradalmi előrelépését jelenti.

Kulcsszavak: DNS-chip, DNS technológia, diagnosztika, molekuláris genetika

DNA-chips, a new diagnostic tool in medical genetics. The DNA (chip) technology, emerged in the last two years, provides an incredible technical development in rapid and automatised performance of genetic identification. The principle of procedure is, that by series of photolitographic and chemical steps on solid-phase of a small surface relatively dense oligonucleotide arrays can be generated. The oligonucleotides produced by the computer-directed in-situ microfabrication may bind complementary fluorescent-labeled DNA fragments from the unknown sample. After scanning, the registered position of positive signals provide information on the identity of DNA fragments. By this novel approach not only DNA sequencing can be performed, but genetic errors of known genes, presence of infectious organisms and the typing of genetic markers (such as HLA) used for transplantation and forensic medicine can be determined. The DNA-chip tecnology is a revolutionary new milestone in genetic diagnose.

Key words: DNA-chip, DNA-technology, diagnose, molecular genetics

A molekuláris biológia és genetika megjelenése és térhódítása a modern biológiában és orvostudományban a XX. század egyik legfontosabb tudományos kihívása. A rohamosan terjedő nukleinsavtechnológiák segítségével, gigantikus nemzetközi projektek révén gyorsuló tempóban ismerjük meg az élővilág (és benne az ember) öröklődő tulajdonságainak molekuláris alapjait, az egyes fajok genomjának (DNS) bázissorrendjét, azaz fizikai térképét. A molekuláris genetikai eljárások az elmúlt évtizedben bekerültek a fertőző és öröklődő betegségek diagnózisának és egyre inkább terápiájának fegyvertárába, és a korszerű gyógyszeripar új ágazatai is alapvetően építenek a molekuláris biológia új eredményeire.

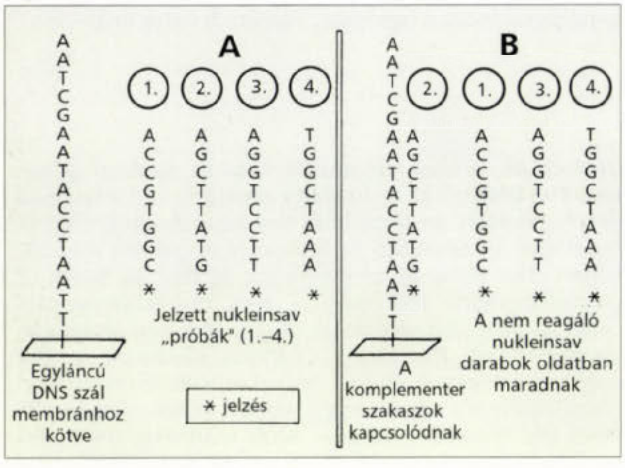
Az elmúlt egy-két év során, de különösen 1996 végétől e lendületes fejlődés újabb elképesztő gyorsulását tapasztalhatjuk, megjelentek az első *DNS-chipek*. Sokak egybehangzó véleménye szerint a *DNS-chip technológia olyan léptékű ugrást eredményez majd a molekuláris géntechnológia területein, ami a félvezető (elektronikus) chipek elterjedésének hatásához hasonlítható a mikroelektronikában* és a számítástechnika hardver hátterében (2, 5, 6).

A „hagyományos" és a DNS-chip technológián alapuló hibridizáció

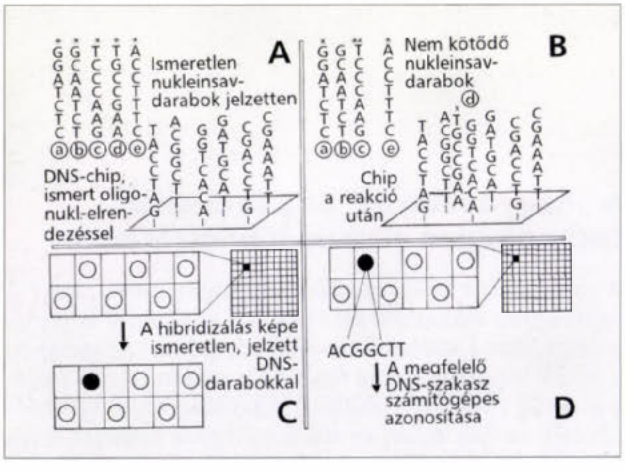
A molekuláris biológia hajnalától fogva ismert, hogy a sejtmagban előforduló két DNS szál egymással komplementer, azaz a nukleotidláncban adeninnal (A) szemben a másik láncban mindig timin (T), guaninnal (G) szemben pedig citozin (C) található. A két láncot hidrogénhídkötések tartják össze, amelyek melegítés hatására megszűnnek, majd lehűlés után ismét helyreállnak a komplementaritás szabályainak megfelelően. Ezt a tényt használják ki a hibridizációs eljárások. Ezek lényegét az *1. ábra* mutatja be. Ezen széles körben használt, ma már „konvencionálisnak" mondható hibridizációs technikák lényege az, hogy az ismeretlen DNS mintát egy szilárd fázisú hordozóhoz (pl. nylonmembránhoz) kötik, ott egyláncúvá teszik (denaturálják) és az ismert (pl. klónozott vagy szintetikus), jelzett (pl. radioaktív) egyláncú DNS darab kötődése (hidridizálódása) utal arra, hogy komplementer (homológ) nukleotid bázisszakasz fordul elő az ismeretlen mintában. Ez az eljárás alkalmas többek között fertőző mikroorganizmusok, genetikai rokonságok, ismert genetikai hibák kimutatására és azonosí-

tására. A nukleotid komplementaritás képezi egyik technikai alapfeltételét annak a másik – nagyon elterjedt – technikának is, amely során ismert bázissorrendű, de rendkívül kis mennyiségű DNS felszaporítása történik (polimeráz láncreakció).

Az említett molekuláris technikák kivitelezése meglehetősen munkaigényes folyamat, egyedi eljárást igénylő, napokat igénybe vevő módszer.



1. ábra: A „klasszikus" DNS hibridizáció elve. A szilárd fázishoz (pl. nylonmembránhoz) kötött vizsgálandó (ismeretlen), egyláncúvá tett DNS-t az ismert, jelzett génpróbákkal inkubálják. A komplementer nukleotidsorrendű DNS próba (példánkban a 2. számú) kötődését a jelzés detektálásával (pl. autoradiográfia, színreakció) értékelik.
A: a hibridizáció előtt; **B:** a hibridizáció után



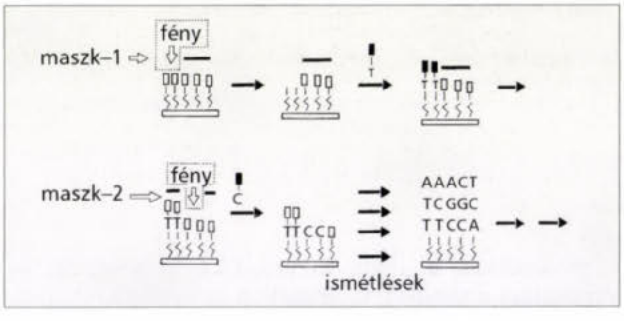
2. ábra: A DNS-chip működési elve. Az ismert nukleotidsorrendű oligonukleotidok a szilárd fázison találhatók, ehhez hibridizálják hozzá a vizsgálandó (ismeretlen) DNS (vagy a róla átírt RNS) minta jelzett darabjait. A kapcsolódás nyomán a bekötődő DNS szakasz pozíciója jelzi, hogy mely (ismert szekvenciájú) oligonukleotid(ok) volt(ak) komplementer(ek) az ismeretlen DNS-sel. A számítógép memóriájában tárolt chip-matrix (szekvencia-térkép) alapján a DNS nukleotidsorrendje leolvasható.
A: DNS-chip (példaként hat oligonukleotid) és az ismeretlen, jelzett nukleinsavdarabok (a.-e.).
B: az egyik nukleinsavdarab (példánkban a d. jelű) komplementer az egyik oligonukleotiddal, kapcsolódik ahhoz.
C: A kapcsolódás nyomán az adott pozíció jelzetté válik.
D: A számítógépben rögzített pozíciók alapján a bekötődő ismeretlen nukleinsavdarab bázissorrendje elolvasható

Gyökeres változást hozott a DNS-chipek bevezetése, amelyre 1996-tól került sor. A DNS-chip (génchip) alkalmazásának lényege az, hogy ezúttal az ismert bázissorrendű (szekvenciájú) DNS minta helyezkedik el a szilárd fázison és ehhez „hibridizálják" hozzá az ismeretlen, jelzett (pl. fluoreszkáló festékkel) DNS vagy RNS mintát *(2. ábra)*. A kötődés nyomán egy letapogató érzékelő észlelni képes a jelző színt, annak pozíciója komplementer nukleinsavszakasz jelenlétére utal. Az érzékelő számítógéppel áll kapcsolatban, amelynek memóriája „tudja", hogy mely ponton milyen bázissorrendű DNS darab található.

Az eljárással egyidejűleg óriási számú vizsgálat végezhető el, mindez automatizálható és az értékelés során a számítógép minden előnye (pl. hálózati adatbázisok) kihasználható.

Hogyan készülnek a DNS (gén)-chipek?

Minthogy „emeletenként" a 4 nukleotidbázis egyikének (A, G, C, T) előfordulása lehetséges, pl. nyolc elemből álló („nyolcemeletes") DNS szál esetében könnyen belátható, hogy elvileg 4^8 (65 536) nukleotid oktamer variáció alakítható ki. Ahelyett, hogy egyenként vinnék rá és rögzítenék az előre elkészített DNS szálakat a szilárd felszínre (speciális üveg- és szilikonlapocskákra), a szilárd fázishoz kapcsolt DNS szálak „erdejét" egy rendkívül szellemes eljárással, a fotolitográfiás technikával *helyileg – in situ – szintetizálják*. A technológia kialakításában és széles körű elterjesztésében úttörő szerepet játszott *Steven P. Fodor*, magyar származású kutató (Santa Clara, California, USA) (2).



3. ábra: A DNS-chip „in situ" szintézise fotolitográfiás eljárással. A chip felszínén a fényérzékeny csoporttal védett kapcsolódási helyekre annak megfelelően kerülnek az egyes nukleotidok (adenin-A, guanin-G, citozin-C és timin-T) a megfelelő helyre, hogy a megvilágítás előtt milyen „maszkkal" fedték azt le, a maszkon mely pozíciókban vannak lyukak, amelyeken át a fényhatás leválasztja a védőcsoportot. Egy újabb maszk újabb pozíciókat tesz hozzáférhetővé, így „szintenként" négy maszkkal (tehát oktamer esetén 4 × 8 = 32 maszkkal) elvégezhető a nukleotidlánc szintézise. A számítógépben tárolt „maszksorrend" alapján a kialakult chip pozíciói (azaz az oligonukleotidok szekvenciái) ismertek. Példánkban az első maszk által „szabaddá" tett pozícióba T, a másodikra C kerül. A további (számítógépben rögzített) maszkok révén alakul ki a DNS-chip oligonukleotidjainak hálózata

A szilárd fázisú kémia roppant gyors fejlődése által nyújtott technológia lényegét a *3. ábra* mutatja be. Az automatizálható módszer lényege az, hogy a polipropilénnel vagy poli-L-lizinnel fedett szilikonlapocskákon a legalsó réteg rögzített nukleotidjai fényérzékeny védőcsoporttal vannak ellátva. Ezt olyan (számítógéppel tervezett és nyilvántartott) *perforált maszkok* sorozatával fedik le, amelyeken a lyukak az előre megtervezett szin-

4. ábra: A BRCA1 gén 11. exonjának mutációit tartalmazó DNS-chip. (Nature Genetics, 1996, *14*, 369; másolat a szerzők engedélyével)

tézis menetének megfelelő elrendeződésben fordulnak elő. A rövid megvilágítás után a lyukaknak megfelelő pozíciókban a fényérzékeny védőcsoportok leválnak a felületről, és ezekben a pozíciókban szabaddá vált reaktív végcsoport marad vissza. A következő lépésben pl. **A**-t adva, megfelelő kapcsoló reagensek (pl. foszforamitid-származékok) segítségével ezeken a pozíciókon a második „emelet" **A** lesz. Egy második perforált maszk a **G**, a harmadik a **C** és a negyedik a **T** elemek helyét fogja meghatározni a készülő oktamer második szintjén. Minthogy a rétegenként adott nukleotidbázisok (5' végükön, tehát a következő nukleotid kapcsolódási pontján) maguk is hordozzák a fotolabilis csoportot, a folyamat folytatható. Minthogy a számítógép „tervezte" a maszkot és azok sorrendjét, memóriájában rögzült a kétdimenziós háló csomópontjain (pl. oktamerek esetében 65 536) levő rögzített nukleinsavszálak bázissorrendje, ami később az eredmény kiértékelésében lesz majd segítségünkre.

Hibridizáció a DNS-chip felszínén

Az újra használható chipeket folyadékkamrába helyezik, és ott inkubálják az előzetesen feldarabolt és jelölt vizsgálandó („ismeretlen") DNS (vagy arról másolt RNS, „riboprobe") mintával, miután a nukleinsav-darabokat megjelölik. Ma elsősorban zöld (fluoreszcein) vagy piros (pl. phycoerythrin) fluoreszkáló festékeket használnak *(4. ábra)*. Gyakran fordul elő, hogy ugyanolyan DNS-chipeket kétféle, két különböző színű festékkel jelzett mintával is inkubálják, majd a kapott képek egymásra vetítésével szereznek további információkat (lásd később).

A hibridizációt követően mosással távolítják el a nem kapcsolódó jelzett DNS darabokat. A hibridizáció és a mosás ideje, mai technológiai ejárások során nem haladja meg az egy-két percet.

Megfelelő hibridizációs körülmények között, az oktameres DNS szálak esetén akár egy ponton való eltérés („mismatch") is megakadályozza a kapcsolódást.

Hasonlóan a DNS mintákhoz, a hírvivő RNS (mRNS) meghatározására is alkalmas a génchip technológia. Ekkor a vizsgálandó mRNS mintát először reverz transzkripcióval cDNS-sé írják át, jelzéssel látják el, és ezt használják a DNS-chip hibridizációjánál.

A kérdés ez esetben is az, hogy egy adott mRNS előfordul-e a biológiai mintában, azaz az adott gén kifejeződött-e. Megfelelő belső standardok révén a génexpresszió mértéke kvantitatívan is értékelhető.

A jelek észlelése és számítógépes kiértékelésük

A színes pontok detektálására ma a korszerű képalkotó eljárások számos technikai lehetősége áll rendelkezésre, elsősorban letapogató kamerákat használnak.

A kép (tehát egy kétdimenziós színes és sötét foltokból álló mintázat) a számítógépbe kerül, amely rendelkezik az egyes csomópontok szekvenciaadataival. Természetesen ezt követően igen egyszerű a kérdés, a *van/nincs* jel milyen DNS (vagy cDNS) darabok jelenlétére utal. Az megvalósítható akkor is, ha az összes lehetséges kombinációban szerepelnek az oligonukleotidok, és akkor is, ha előre meghatározott bázissorrendű elemek in situ szintézisére került sor. A szintén óriási ütemben megjelenő számítógépes értékelő szoftverek közül számosan az átfedéseket értékelték. A kiértékelés nyomán a számítógép rakja össze a vizsgált DNS vagy cDNS minta nukleotidsorrendjét. Matematikai megfontolások alapján, bizonyos kísérleteknél (pl. fertőző agens kimutatása) nem is szükséges a teljes szekvencia leolvasása. Két szín párhuzamos alkalmazása és a keletkező képek egymásra vetítése segítségével (kihasználva, hogy a zöld és piros fluoreszcencia együtt sárga jelet eredményeznek) egy ismert és ismeretlen DNS darab közvetlen összehasonlítása és az eltérés nukleotidbázis-szintű behatárolása is lehetségessé válik.

Orvosi felhasználási területek

A DNS-chip technológia *diagnosztikai* felhasználása hamarosan az orvosi diagnosztikai gyakorlat számára produkál igen gyorsan látványos eredményeket. Az egyik legjelentősebb terület ezen belül a *fertőző mikroorganizmusok* (baktériumok, vírusok, mikroszkopikus gombák) kimutatása. A génamplifikációval együtt alkalmazandó chip eljárás nemcsak az adott kórokozó azonosítását, de jellegzetességeinek (pl. antimikrobiális szerekre való rezisztencia) gyors és érzékeny osztályozását is lehetővé teszi.

Képzeljük el, hogy a hagyományos mikrobiológiai módszerekkel néhány nap, vagy akár hét is szükséges lehet egy adott betegségokozó mikroorganizmus azonosításához. A chip technológia segítségével ez néhány perc alatt megoldható, sőt az orvos nemcsak a mikroba azonosítását, hanem az elpusztításához legjobban alkalmazható antibiotikumot is megismerheti. Jelenleg már a piacon van, ill. fejlesztés alatt áll a *H. influenzae* és a *S. pneumoniae* szelektált génjei kifejeződését detektáló chip és egy másik DNS-chip a *HIV-1 B proteáz*nak variánsait vizsgálja (4). Ez az igen nagy genetikai variabilitású proteáz (az enzim bázissorrendjének 47,5%-a változékony) felelős az antivirális szerek elleni rezisztencia különböző formáiért. Ezek klasszifikálása azonnal segítséget ad a megfelelő antivirális szer kiválasztásához.

A chipek orvosbiológiai alkalmazásának egy másik fontos területe a *genetikai komponensű betegségek diagnózis*ában rejlik. Ismeretesek olyan öröklődő betegségek, amelyekben a betegséget kiváltó genetikai hiba egyetlen génben található. Ezen kórképeknek a károsodott magzat megszületése előtti mielőbbi kimutatása fontos szempont a betegség megelőzésében. Vannak

olyan génhibák, amelyek előszeretettel fordulnak elő a DNS egy biznyos, jól körülhatárolható szakaszában, mint például a cisztikus fibrózis (mucoviscidosis) gén 508-as pozíciójában előforduló, három nukleotidot eltávolító mutáció. A betegség azonban akkor is kifejlődhet, ha a mutáció valahol másutt van a génen belül. Az ilyen esetekben a hagyományos módszerekkel csak hosszadalmas, a teljes génszakaszt érintő szekvenálással kaphatunk pontos választ a mutáció helyére. A DNS-chip technológia néhány perc alatt megoldja a talányt, ma már létezik a cisztikus fibrózis leggyakoribb genetikai hibáit tartalmazó gén chip. Egy 428 oligonukleotid próbát tartalmazó chip a legtöbb, a génen belül már eddig jellemzett pontmutációt képes kimutatni, ill. egy másik chip, amely 1480 próbát tartalmaz, a többi mutációs típus vizsgálatára is alkalmas.

Ugyancsak ma már rendelkezésre áll a 16,6 kB méretű emberi *mitokondriális genom* DNS-chipen, ami a mitokondriális eredetű betegségek diagnosztizálásához nyújt segítséget. Ezzel a módszerrel a mutációk pontos kimutatásához alig több mint tíz perc szükséges (1).

Jelenleg dolgoznak egy olyan génchip előállításán, amely a β-thalassaemia különböző változatai mögött álló β-globin gén természetes és mutáns változatait tartalmazza.

A chipek alkalmazásának még nagyobb a jelentősége azokban a betegségekben, amikor több gént érintő poligénes genetikai eltérés vezet genetikai komponensű betegségek kialakulásához. Jó példa erre a cukorbetegség korai megjelenésű formája, vagy a skizofrénia. Ide tartozik az emberi viselkedést befolyásoló gének azonosítása is. A részt vevő gének meghatározására jelenleg csak néhány igen nagy laboratórium képes ún. teljes genom összehasonlítással, a DNS-chipek ezt is könnyebbé tehetik.

Ma már tudjuk, hogy a különböző típusú *tumoros betegség*ek egy részének is genetikai háttere van. Különösen fontos a rosszindulatú daganatokra hajlamosító gének kimutatása olyan népcsoportokban, ahol bizonyos típusú daganatok gyakrabban fordulnak elő. Az emlőrákot okozó *BRCA1* gén mutációt ugyancsak DNS-chip technikával tárták fel *(4. ábra)*, úgy, hogy az adott szakaszon az összes lehetséges báziscserét, rövid deléciót és inszerciót létrehozták egy több mint 95 000 oligonukleotidot hordozó DNS chipen (3). A módszer újdonsága, hogy két színnel jelölve a normál, illetve a betegből származó DNS-t kimutatták a molekuláris eltérések jelentős részét.

1997 nyara óta kereskedelmileg is hozzáférhető a legtöbb malignitásban mutációt szenvedett vagy inaktiválódott *p53* tumor szuppresszor gén ma ismert 400 mutációját tartalmazó DNS-chip is.

Hatalmas jelentősége lesz a DNS-chip technikának a szervátültetések és az igazságügyi orvostan (kriminalisztikai és apasági ügyek) gyakorlatában. A *HLA allélok genetikai tipizálása* (azaz a szervet kapó recipiens optimális kiválasztása) ezzel a módszerrel jelentősen lerövidül, és sokkal hatékonyabbá válik. Például a HLA A, B és DR tipizálást, a ma ismert összes szekvencia figyelembevételével 3 génchippel meg lehet oldani.

A genetikai komponensű betegségek nagy részében az orvostudomány jelenleg csak megelőzésre képes. Új próbálkozások eredményeként azonban megnyílt az ilyen betegségek genetikai gyógyításának, a *génterápiá*nak az útja.

Kitűnő példa erre az a munka, amelyben egy bizonyos (teljes 6. kromoszóma bevitele) génterápia hatékonyságát analizálták melanomában. A kezelt és a nem kezelt melanoma közti eltérések azonosítása miatt egy DNS-chipre egyidejűleg 900 mRNS-nek megfelelő cDNS-t szintetizáltak, tehát ennyi mRNS mennyiségének párhuzamos mérése vált lehetségessé. Így sikerült azonosítani a génterápia hatásának molekuláris hátterét, azaz megtudni, hogy mely gének fejeződnek ki fokozottabban vagy csökkentebb mértékben a génterápia során. Ez az ismeret a későbbi sokkal célzottabb eljárásokat teszi majd lehetővé.

Új típusú gyógyszermolekulák tervezésében, ill. a terápia hatékonyságának predikciójában is felhasználhatók a DNS-chipek. Így fontos lehet pl. cardiovascularis betegségek, pszichiátriai kórképek terápiás hatékonyságainak predikciójában az egyes gyógyszerek, közöttük a béta-blokkolók metabolizmusrátája megállapításának. Az emberi májban kifejeződő citokróm-P450 gén polimorfikus formáinak meghatározására alkalmas chip ebben lesz segítségünkre.

A génchip technológia előnyeit (viszonylag olcsó, többször felhasználható, automatizálható, gyors, hálózatban működtethető stb.) mérlegelve nem túlzás, ha az orvosi diagnosztikában várható teljes paradigmaváltás közeli bekövetkezéséről beszélünk.

IRODALOM: 1. *Chee, M., Yang, R., Hubbell, E. és mtsai:* Accessing genetic information with high-density DNA arrays. Science, 1996, *274*, 610–614. – 2. *Fodor, S. P. A., Read, J. L., Pirrung és mtsai:* Light-directed, specially addressable parallel chemical synthesis. Science, 1991, *251*, 767–773. – 3. *Hacia, J. G., Brody, L. C., Chee és mtsai:* Detection of heterozygous mutations in BRCA1 using high density oligonucleotide arrays and two-colour fluorescence analysis. Nature Genetics, 1996, *14*, 441–447. – 4. *Kozal, M. J., Shah, N., Shen, N. és mtsai:* Extensive polymorphisms observed in HIV-1 clade B protease gene using high-density oligonucleotide arrays. Nature Med., 1996, *2*, 753–759. – 5. *McIntyre, P. M.:* Microfabrication technology for DNA sequencing. TiBTech, 1996, *14*, 69–73. – 6. *Noble, D.:* DNA sequencing on a chip Anal. Chemistry, 1995, *67*, 201–204.

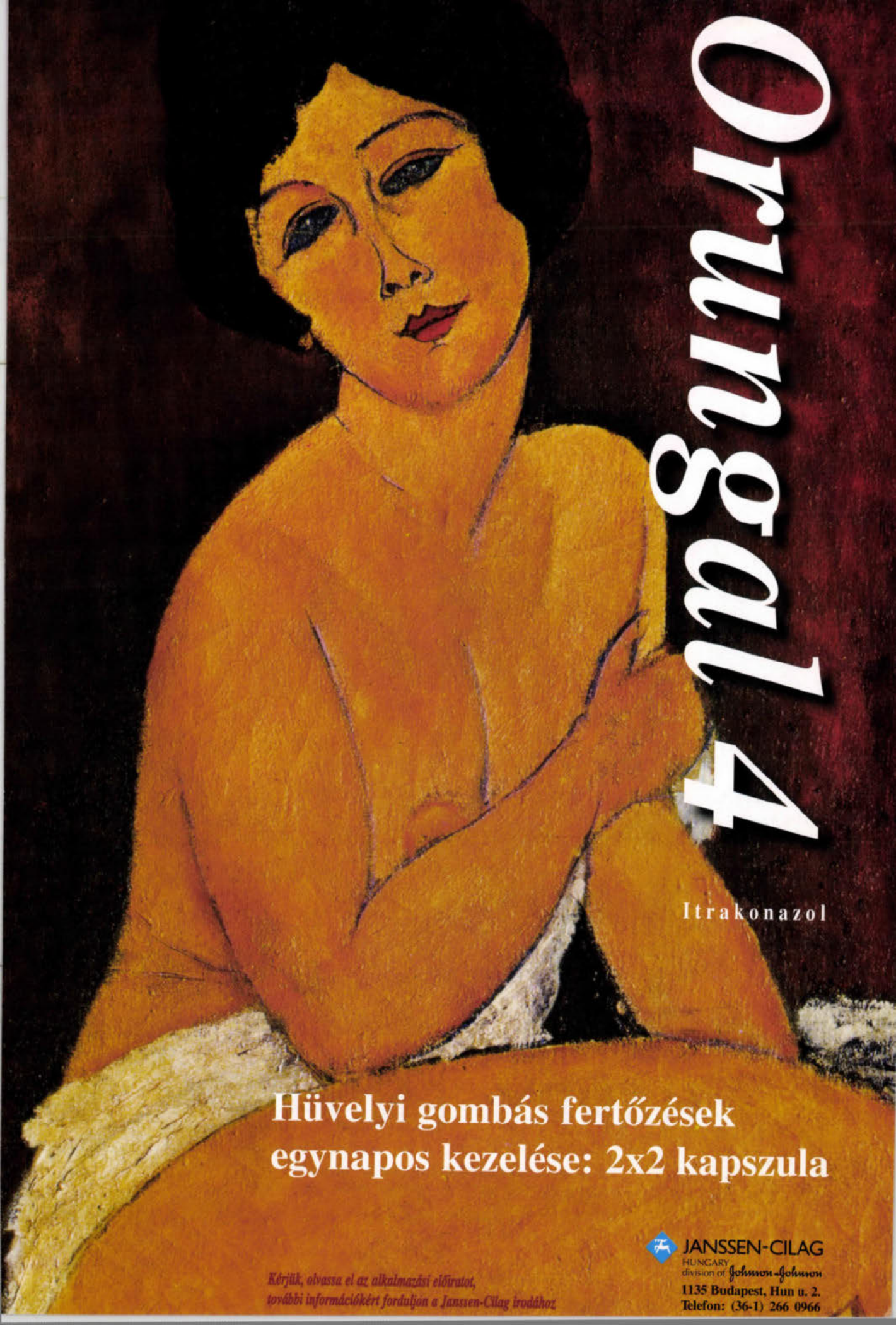
(Falus András dr., *Budapest*, Nagyvárad tér 1. 1089)

KERESÜNK ORVOS MENEDZSERT, LEHETŐLEG REUMATOLÓGUST, ÚJSZERŰ AMERIKAI FIZIOTERÁPIÁS ELJÁRÁS BEVEZETÉSÉRE

Követelmények:
- német- vagy angolnyelv-tudás,
- PC-felhasználói ismeretek,
- jogosítvány, utazási kedv bel- és külföldön,
- szervezőkészség

Ajánlatunk:
- érdekes, új szakterület megismerése, továbbképzés,
- versenyképes jövedelem
- vállalati gépkocsi

CÍM: AEG HUNGÁRIA KFT., 1125 BUDAPEST, ZALATNAI U. 2.


Orungal 4
Itrakonazol
Hüvelyi gombás fertőzések
egynapos kezelése: 2x2 kapszula
Kérjük, olvassa el az alkalmazási előiratot,
további információkért forduljon a Janssen-Cilag irodához
JANSSEN-CILAG
HUNGARY
division of Johnson & Johnson
1135 Budapest, Hun u. 2.
Telefon: (36-1) 266 0966

Canesten®

Gombás fertőzések kezelésére

LÁB-STORY...

...HAPPY END-DEL

Kockázat és mellékhatások tekintetében olvassa el a betegtájékoztatót vagy kérdezze kezelőorvosát, gyógyszerészét!

További információ

EGIS Gyógyszergyár Rt.
Termék Osztály
tel: 260-2282 fax: 265-2192

KAZUISZTIKA

Lenyelt horgásznehezék okozta súlyos ólommérgezés

László Marianna dr.[1], Keszei Nóra dr.[2], Kákosy Tibor dr.[1], †Soós Gábor dr.[1], Hudák Aranka dr.[1] és Náray Miklós dr.[1]

Országos Munka-és Üzemegészségügyi Intézet, Budapest (főigazgató: Ungváry György dr.)[1]
Fővárosi Szent László Kórház Budapest, V. Felnőtt Fertőző Belosztály (osztályvezető főorvos: Nagy Ervin dr.)[2]

A szerzők 17 éves fiú esetét ismertetik, aki lenyelt és a gyomorban retineálódott horgásznehezékből kioldódott ólom felszívódása következtében súlyos ólommérgezést szenvedett. A klinikai kép érdekessége volt, hogy – az ólommérgezés szokásos tünetein kívül – kifejezett májkárosodás és encephalopathiára utaló tünetek is felléptek. A máj – ólommérgezésben egyébként nem szokványos – toxikus ártalmát, amelyet szövettani vizsgálat is igazolt, a rövid idő alatt nagy mennyiségben felszívódott ólom hatásának tulajdonítják. A központi idegrendszeri tünetek jelentkezését a fenti ok mellett a beteg fiatal korával magyarázzák. Az idegen test endoscoppal ismételt próbálkozással sem volt eltávolítható, ezért gastrotomia történt. Az ezt követő $CaNa_2EDTA$ kezelés restitutio ad integrum gyógyulást eredményezett. Az eset felhívja a figyelmet a gyomor-bél rendszerben rekedt ólomtartalmú idegen testek gyors eltávolításának fontosságára.

Kulcsszavak: ólommérgezés, toxikus hepatitis, toxikus encephalopathia, idegen test

Subacute lead poisoning caused by a fishing weight ingested and retained in the stomach. Authors describe the case-history of a 17 year old male who accidentally ingested a fishing weight that was retained in the stomach and caused a serious lead poisoning. It is worth mentioning that beside the wellknown symptoms and signs of lead intoxication also the liver was seriously affected. The histologically verified toxic lesion of the liver presumably can be attributed to the large quantities of lead absorbed within a short period. This also explains the appearence of symptoms and signs indicating to encephalopathy beside the young age of the patient. The foreign body could not be removed by means of gastroscopy, therefore a gastrotomy was carried out followed by chelating treatment with i. v. $CaNa_2EDTA$ that resulted in complete clinical and laboratory recovery. The case history draws the attention to the importance of the quick removal of the retained lead containing objects out of the gastrointestinal tract.

Key words: lead poisoning, toxic hepatitis, toxic encephalopathy, foreign body

Idegen testek lenyelése – főként a gyermekgyógyászati gyakorlatban – mindennapos probléma. Ha az idegen test ólmot tartamaz, és nem távozik per vias naturales, súlyos mérgezés lehet a következmény, amint ezt ismertetésre kerülő esetünk is bizonyítja.

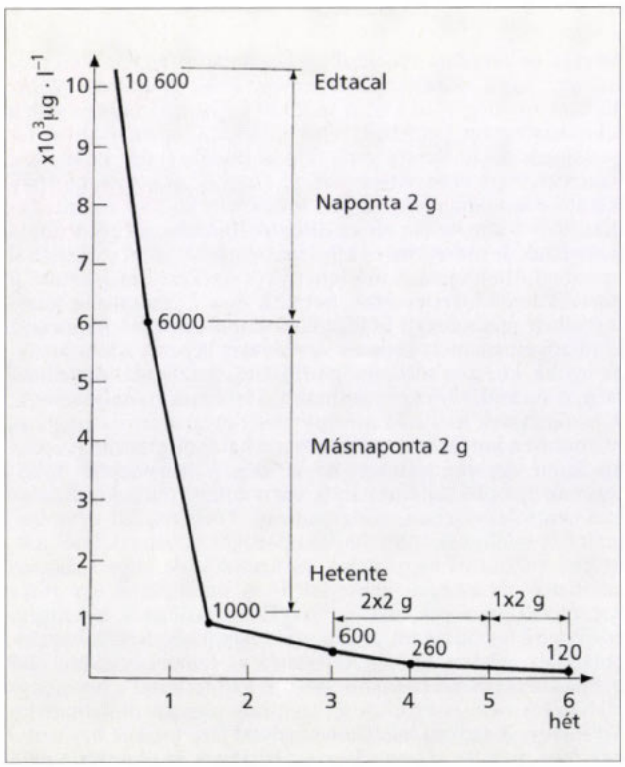
Esetismertetés

S. L. 17 éves tanuló anamnézisében csecsemőkorban sepsis és súlyos anaemia, valamint bal oldali tüdőgyulladás szerepel. 1993. június 17-én ismétlődő hányás, köldök körüli fájdalom miatt – akut appendicitis gyanújával – sebészeti osztályra került. Itt a gyomorban idegen testet találtak, amelyet gastroscoppal nem tudtak eltávolítani. Enyhe icterus és emelkedett májenzim-aktivitás miatt a László Kórház V. felnőtt fertőző belosztályára helyezték át. Átvételkor icterusos, mája másfél ujjal nagyobb, puha tapintatú. RR: 120/90, 160/80, 150/100, 100/70 Hgmm. *Labor* leleteiből: Sebi: 83 (dir.: 59) µmol/l, ALP: 315, γGT: 307, SGOT: 262, SGPT: 242 U/l, prothr.: 87%, HBsAg: neg., anti HAV IgM: neg., vizelet: ubg: fok., bil.: nyom., Hb: 94 g/l, Ht: 29%, ret.: 22‰, Thr.: 189 000, Fvs: 4000, Qual. vérkép norm. összetételű. SeVas: 34 µmol/l. Coombs-teszt (dir.-indir.): neg. We: 20 mm/ó.Vércukor, CN, Se kreat., SeNa, SeK, Se amiláz, vérzési és alvadási idő fiziológiás határok között. Haemocultura: steril. Széklet Weber: neg. *EKG:* Szabályos görbe. *Mellkas rtg:* neg. *Hasi UH:* A májban kóros nem látható. A lép hilusi vastagsága a normális felső határán. Az epeutak norm. tágasságúak. A cholecysta sima falú, folyadékkal telt, kőmentes. Pancreas, vesék kóros eltérés nélkül. *Gastroscopia:* A gyomorban látható a korábban leírt idegen test, amely kb. 2×3 cm kiterjedésű és 5–6 mm vastag, elmozdítható. Hurokba, sőt kőtörőbe is befogható, de összetörni és kihúzni nem lehet, mert a cardiánál megakad. *Májbiopsia:* A máj lebenykés szerkezete megtartott. A portalis terek kiszélesedtek, bennük és a v. centralisok körül mérsékelt mennyiségű kötőszövet szaporodott fel. A portalis kötőszövetben, mely keskeny sövényeket képezve a lobulusokba nyúlik, közepes sűrűségű gömbsejtes beszűrődés figyelhető meg. A sinusok nem azonosíthatók, a lebenyek mozaikszerűek. A zárólemezek területén néhány piece-meal necrosis észlelhető, másutt a kötőszövet–parenchyma határ megtartott. A lobulusokban egy-egy sejtnecrosis is van. A hepatocyták többségének cytoplasmáját víztiszta vacuolumok töltik ki, elsősorban centrolobularisan, midzonalisan. Több májsejt cytoplasmájában találhatók zöldesbarna eperögök. A hepatocyták sejtmagjai változatos nagyságúak és festődésűek, nagy számban találhatók többmagvú májsejtek is. A nucleolusok egy része vacuolizált. Igen sok májsejt magjában találhatók homogén, eosinophil festődésű intranuclearis magzárványtestek. Intralobularisan néhány, Kupffer-sejtekből és lymphocytákból álló gyulladásos csomó található. Berlini kék festéssel a hepatocytákban kis mennyiségű, finom, szemcsés pigment mutatható ki. *Vélemény:* A szöveti kép cholestasissal járó toxikus hepatitisnek felel meg. Az intranuclearis zárványok az ólomaetiologia mellett szólnak (Csomor Judit dr.).

Rövidítések: EDTA = etilén-diamin-tetra-acetat; ZP = cinkprotoporphirin

Sternumlelet: Sejtdús csontvelő, melyben hyperplasiás és dysplasiás erythropoesis látható. Az erythroid prekurzorok 100%-ban ring sideroblastok. *Vélemény:* Sideroblastos anaemia. Ápolása első napjaiban kissé confusus, időnként inadequat magatartást tanúsított, egy alkalommal szorongással kísért, spontán szűnő psychomotoros nyugtalanság lépett fel organikus neurológiai eltérés nélkül. *EEG:* Desynchronisalt és lassú α-szakaszok keverten jelentkeznek. Oldalkülönbség, gócjel, parenchymalis eltérések nincsenek. A hyperventilatio a kooperáció elégtelensége miatt nem volt vizsgálható. *Vélemény:* Enyhe diffúz lassulás, amelynek specifikus kórjelző értéke nincs.

A gyomorban észlelt idegen test ismételt próbálkozással sem volt eltávolítható gastroscopiás úton, ezért gastrotomiára került sor, melynek során egy, a gastroscopos leletben leírt méretű, ólomból készült horgásznehezéket vettek ki a gyomorból. Utólagos kikérdezés során kiderült, hogy ezt a beteg kb. 4 héttel a panaszok kezdete előtt véletlenül nyelte le, erről azonban senkinek sem szólt, mivel nem tulajdonított neki jelentőséget. A műtéti lelet ismeretében a hasi fájdalmak és az anaemia magyarázataként ólommérgezés gyanúja merült fel, ennek tisztázása érdekében a kórház az OMÚI – a Szent István Kórház területén működő – Foglalkozási Betegségek és Belgyógyászati Osztályától kért toxikológiai konzíliumot. Az ennek javaslatára végzett laboratóriumi vizsgálatok eredményei [vvt cinkprotoporfirin (ZP): 473 µmol/mol hem (lakossági normálérték: max. 70); vizelet koproporfirin: 650 µg/l (normálérték: 25 alatt); vér-ólom: 526 µg/l (norm: max. 100); EDTA mobilizációs teszt: 10 600 µg/l (norm.: max. 650)] egyértelműen igazolták az ólommérgezést. $CaNa_2EDTA$ (Edtacal®) iv. adására panaszai fokozatosan megszűntek, magatartása rendezetté vált, ólomürítése *(1. ábra)* és kóros laboratóriumi paraméterei normalizálódtak *(1. táblázat)*. ZP- és vérólomértéke is csökkenést mutatott (190 µmol/mol hem, ill. 426 µgl/l), de távozásakor még emelkedett volt, ezért kontrollvizsgálat céljából többször visszarendeltük. Ezek során a beteg panasz- és tünetmentes volt, de a vér ólomszintje – csökkenő tendenciát mutatva ugyan – még emelkedett volt, ezért ambulanter is kapott Edtacal infúziókat.



1. ábra: Ólomürítés a vizeletben a $CaNa_2EDTA$ kezelés során

1. táblázat: A kóros eltérést mutató laboratóriumi eltérések alakulása a $CaNa_2EDTA$ kezelés során

	1993. VI. 29.				1993. VIII. 12.	
Htk (%)	29	24	29	33	37	40
Hb (g/l)	94	80	90	117	134	143
SGOT	262	88	–	59	31	27
SGPT	242	91	–	71	38	30
ALP	315	313	–	283	219	–
Sebi (össz)	83	45	–	38	23	18
Sebi (dir.)	59	35	–	27	–	–

Megbeszélés

Ismertetett esetünk legfontosabb gyakorlati tanulsága az, hogy a lenyelt és per vias naturales nem távozó ólomtartalmú idegen testeket – amint ezt *Durback és mtsai* (1989) is hangsúlyozzák – mihamarabb el kell távolítani (5), különben – mint esetünkben is történt – hetek alatt súlyos mérgezés alakulhat ki.

Lyons és *Filston* (1994) esetében a retenció az appendixben következett be. Hashajtás eredménytelen maradt, ezért itt is műtét vált szükségessé (11). *Esernio-Jenssen és mtsai* (1996) betegénél a mérgezést ólomból készült ruhadísz lenyelése és retenciója okozta (6). *Sprinkle és Hingsbergen* (1995) 14 hónapos csecsemő betegében a lenyelt fémtárgy retenciója kapcsán derült ki a duodenum veleszületett részleges obstrukciója (18).

Esetünkben a gyorsan kifejlődő és súlyos mérgezést – legalább részben – valószínűleg az is magyarázza, hogy a gyomor savas közege kedvezett az ólom oldódásának. A savas közeg ez irányú hatása ólommázas edények (12, 21) és vízvezetéki csövek (14) esetében is megfigyelhető volt.

Klinikai érdekessége esetünknek az igen kifejezett májkárosodás, amelynek más oka nem volt kimutatható és amely a detoxikálás során maradéktalan regressiót mutatott. Az ólomnak az újabb foglalkozás-egészségügyi és toxikológiai kézikönyvek nem tulajdonítanak májkárosító hatást (7–9, 19, 20). *Cantarow* és *Trumper* azonban 1944-ben megjelent monográfiájában – számos régebbi szerzőre és szövettani vizsgálatokra hivatkozva – igazoltnak tartja májlaesio kialakulásának lehetőségét ólom hatására, különösen heveny mérgezés esetén. Ilyenkor ugyanis tekintélyes mennyiségű ólom jelenik meg a májban, amely a bélből történő felszívódás után az első állomás és amely a toxikus fém eliminációjában is fontos szerepet játszik (3, 13). Az ellentmondás fő oka feltehetően az, hogy az utolsó évtizedekben az ólommérgezések előfordulása és súlyossága – a korai felfedezésnek köszönhetően – lényegesen csökkent, másrészt a nemritkán megfigyelhető hyperbilirubinaemiát és fokozott urobilinogenuriát a haemolyticus anaemiával magyarázzák (1). Esetünkben feltehetően a rövid idő alatt nagy mennyiségben felszívódott ólom okozta a reverzíbilisnek mutatkozott toxikus májkárosodást, amelynek szövettani képe megfelelt a korábbi leírásoknak (3). *Baader* szerint is a ritkán jelentkező májkárosodás – mint esetünkben is – elsősorban peroralis ólomfelvétel esetén lép fel (1). Az újabb irodalomban *D'Alteroche és mtsai* (1995) írnak le ólomeredetűnek tartott toxikus hepatitist (4).

Betegünk kissé confusus, időnként inadequat és nyugtalan magatartása az ápolás első napjaiban ence-

phalopathia saturnina alapos gyanúját is felveti, ezt az EEG-lelet is alá látszik támasztani. Ez a kórkép kifejlett formában elsősorban a gyermekkori mérgezésekre jellemző (17, 21), de felnőtteken is kimutathatók – már viszonylag alacsony vérólomszint mellett is (10) – központi idegrendszeri funkciózavarok (14, 22), sőt depresszió (2) és pszichotikus epizódok (16) is. Páciensünk központi idegrendszeri károsodásra utaló reverzibilis pszichés tüneteit feltehetően részben fiatal kora, részben az ólomfelszívódás gyors és masszív volta okozhatta.

IRODALOM: 1. *Baader, E. W.:* Gewerbekrankheiten. Urban & Schwarzenberg. München, Berlin, 1954, 44. old. – 2. *Balestra, D. J.:* Adult chronic lead intoxication: clinical review. Arch. Intern. Med., 1991, *151,* 1718–1720. – 3. *Cantarow, A., Trumper, M.:* Lead poisoning. Williams & Wilkons. Baltimore. 1944, 87–89. old. – 4. *D'Alteroche, L., Picon, L., Dorval, E. D. és mtsai:* Hepatite aigue par exposition au plomb. Gastroenterol. Clin. Biol., 1995, *19,* 962–963. – 5. *Durback, L., F., Wedin, G. P., Sedler, D. E.:* Management of lead foreign body intestion. J. Toxicol. Clin.Toxicol., 1989, *27,* 173-182. – 6. *Esernio-Jenssen, D., Donatelli-Guagenti, A., Mofenson, H. C.:* Severe lead poisoning from an imported clothing accessory: watch out of lead. J. Toxicol. Clin. Toxicol., 1996, *34,* 329–333. – 7. *Fairhall, L. T.:* Industrial Toxicology. 2. Edition Hafner. New York, London, 1969, 69–70. old. – 8. *Johnstone, R. T.:* Occupational Medicine and Industrial Hygiene. Mosley. St. Louis, 1948, 236–240. old. – 9. *Key, M. M., Henschel, A. F., Buttler, J. és mtsai:* Occupational Diseases. Revised Edition. US. Dep. of Health, Education, and Welfare., 1977, 362–363. old. – 10. *Linz, D. H., Barrett, E. T., Pflaumer, J. E. és mtsa:* Neuropsychologic and postural sway improvement after Ca^{++} EDTA chelation for mild lead intoxication. J. Occup. Med., 1992, *34,* 638–641. – 11. *Lyons, J. D., Filston, H. C.:* Lead intoxication from a pellet entrapped in the appendix of a child: treatment considerations. J. Pediatr. Surg., 1994, *29,* 1618–1620. – 12. *Nortia, M., Chin, Y. M., Pok, F. W.:* Leaching of lead from local ceramic tableware. Food Chem., 1995, *54,* 245–249. – 13. *Parades, S. R., Fukuda, H., Kozicki, P. A. és mtsai:* S-adenosyl-L-methionine and lead intoxication: Its therapeutic effect varying the route of administration. Ecotoxicol. Envir. Safety, 1986, *12,* 252–260. – 14. *Pasternak, G., Becker, C. E., Lash, A. és mtsai:* Cross-sectional neurotoxicology study of lead exposed cohort. J. Toxicol. Clin. Toxicol., 1989, *27,* 37–51. – 15. *Powell, J. J., Geenfield, S. M., Thompson, R. P. és mtsai:* Assessment of toxic metal exposure. Following the Cammelford water pollution incident: evidence of acute mobilisation of lead into drinking water. Analyst., 1995, *120,* 24–28. – 16. *Schroeter, C., Schroeter, H., Hoffmann, G.:* Neurological and psychiatric manifestations of lead intoxication in adults: case report and survey of literature. Fortschr. Neurol. Psych., 1991, *59,* 413–424. – 17. *Selbst, S. M., Henretig, F. M., Pearce, J.:* Lead encephalopathy. A case report and review of management. Clin. Pediatr. Phila., 1985, *24,* 280–282. – 18. *Sprinkle, J. D. Jr., Hinsbergen, E. A.:* Retained foreign body: associations with elevated lead levels, pica and duodenal anomaly. Pediatr. Radiol., 1995, *25,* 528–529. – 19. *Timár M.:* Munkaegészségügy, üzemegészségügy. Medicina, Budapest, 1981, 309. old. – 20. *Timár M.:* Foglalkozási betegségek. OMIKK. Budapest, 1990, 26. old. – 21. *Vázsonyi J., László V., Madarász J. és mtsai:* Chronicus ólommérgezés kisdedkorban. Orv. Hetil., 1975, *106,* 2987–2991. – 22. *Williamson, A. M., Teo, R. K. C.:* Neurobehavioural effects of occupational exposure to lead. Brit. J. Ind. Med., 1986, *43,* 374–380.

(Lászlóffy Marianna dr., *Budapest,* Nagyvárad tér 1. 1096)

Biotest

készítmények

Biotest 10 éve Magyarországon

További információk:
Biotest Hungaria Kft. 1118 Budapest, Beregszász út 55/B.
Tel.: 246-2002 Fax: 246-2003

Glucobay®

(hatóanyag: acarbose)

Mostantól 50%-os támogatással

A Glucobay

✓késlelteti a szénhidrátok lebontását

✓kompetitíven gátolja az α-glukozidázokat

✓meglassítja a glukóz felvételét a vérbe

✓elsimítja a vércukorszint napi ingadozását

✓jól kombinálható más orális antidiabetikumokkal

✓nem okoz hypoglycaemiát

További információért forduljon irodánkhoz:
Bayer Hungaria Kft. 1012 Budapest, Pálya u. 4-6. Tel.: 212-1540

Bayer

Adatok a hallószerv paleopatológiájához

A történelmi idők emberének hallásáról, hallószervének megbetegedéséről viszonylag kevés hiteles adattal rendelkezünk. A régészeti leletek vizsgálata alkalmával a kutatók figyelme inkább a csontmaradványokon fellelhető olyan kóros elváltozások megismerésére, leírására irányult, melyekből elsősorban az egyének, valamint a közösségek életmódjára, szociális, gazdasági és kulturális viszonyaira lehet következtetni.

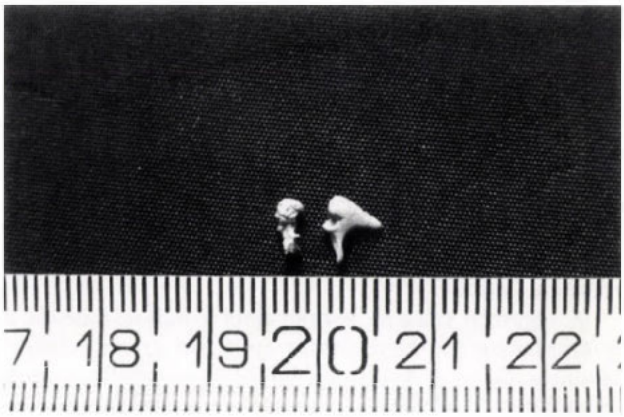
A külföldi szakirodalomban megtalálhatók az egyiptomi és a perui múmiákon, a közép-amerikai és észak-amerikai indiánokon végzett ilyen irányú megfigyelések (2, 3), valamint újabban egyes ősemberi maradványokat is tanulmányoztak hasonló szempontból. A hazai paleopatológiai irodalom kevés idevonatkozó, megbízható adatot tartalmaz (7, 8). Az érintett terület ezen felül nehezen vizsgálható, és sokszor különleges eszközöket kíván, valamint speciális ismeretanyagot is feltételez a vizsgáló részéről.

Vizsgálataink célja a Győrt elkerülő autópálya mellett fekvő Ménfőcsanak-Bevásárlóközpont (M-Bk) területrendezése alkalmával feltárt (dr. Tomka P. ásatása) *kelta* (Kr. e. II. sz.), *római* (Kr. u. IV. sz.) és *avar kori* (Kr. u. VII. sz.) temető csontvázleleteiből előkerült *hallócsontok tanulmányozása* volt paleopatológiai szempontból.

A *hallócsontok,* mint az emberi csontváz legkisebb csontjai, a magzati élet első felében növekednek, és csak ezután csontosodnak el. Valamennyi hallócsont egy egyedüli központból csontosodik el, a kalapács a 16 $^{1}/_{2}$, az üllő a 16. héttől, a kengyel a 18. magzati héttől jelenik meg (10). Hazai kutatók az embrionális hallócsontméretek intrauterin növekedéséből vontak le értékes következtetéseket a magzati súllyal, testhosszúsággal és életkorral kapcsolatban (6). A hallócsontok különböznek egymástól abban, hogy a kalapács és az üllő tömörek maradnak és a születés után sem alakjuk, sem méretük nem változik. Ezzel szemben a kengyel szintén elcsontosodik, fokozatosan átalakul egy különleges eróziós és elvékonyodási folyamat következtében, ezáltal a felnőttkori kengyel sokkal kényesebb, törékenyebb, mint a magzati élet félidejében. Ugyanígy nem változik az élet folyamán az anulus tympanicus átmérője sem, mely a dobhártya keretét képezi.

A *hallócsontok méretét* behatóan vizsgálták ásatag és jelenkori leleteken (6, 12). A vizsgálatok nem mutattak szignifikáns méretbeli eltérést sem az ásatag, sem a jelenkori csontok, valamint a különböző nemű egyének esetében sem.

A hallásfiziológiai ismereteink szerint a hallócsontok mérete és a hallás minősége között nincs lényeges összefüggés. Ezt az értéket az anulus tympanicusban rögzülő dobhártya effektív területe és az ovális ablakban rögzülő kengyeltalp területe között fennálló 1 : 17 arány határozza meg. A dobhártyára nehezedő hangnyomás ilyen arányban transzformálódik a hallócsontláncolat segítségével a kengyeltalpon keresztül a labirintus folyadékrendszerére (4).



1. ábra: M-Bk. 811. sz. sír (kelta). Bal oldali dobüregből származó, cariest mutató kalapács és ép üllő

2. ábra: M-Bk. 748. sz. sír (avar). Bal oldali kalapács és üllő, mindkettő carieses

Paleopatológiai következtetéseket elsősorban az akut és krónikus otitis media, valamint a hozzájuk kapcsolódó szövődményeknek a csontokon nyomot hagyó elvál-

tozásaiból meríthetünk. A hallócsontok felületén észlelhető kirágottság, *caries*, a csontok csonkoltsága leginkább az idült gyulladások kísérőjelensége. A gennyes folyamatok elhúzódása, a dobhártya pusztulása után a hallócsontok kilökődéséhez vezethet. A kirágott felszínű és roncsolódott hallócsontok lezajlott otitis következményének értékelhetők *(1–2. ábra)*. A hallócsontok ép ízületi felszíne (incudomalleolaris) ellene szól krónikus otitises folyamatnak. Ugyancsak megerősíteni látszik idült középfülgyulladás lezajlását, ha az egyik dobüregben kirágott felszínű, csonkolt hallócsontok találhatók, a másik oldaliban pedig ép hallócsontok vannak.

Az otitisek leggyakoribb, csontot érintő szövődménye a *mastoiditis*. A hallójáratban, valamint a processus mastoideus külső felszínén jelen lévő sipolynyílás áttöréses mastoiditis jele lehet. Több kutató figyelmeztet az ásatag csontokon lévő mastoiditis megítélését illetően *tévedések lehetőségére* (2, 11). A földben elfekvő csontot ért fizikai, kémiai ártalmak, valamint más, korhadással összefüggő jelenségek, a feltáráskor történt esetleges sérülések megtévesztő képet adhatnak.

A *vizsgáló módszerek* az utóbbi időben jelentősen kibővültek, fejlődtek. A *mikroszkópos analízis* mellett hasznosak lehetnek a klinikumban is használatos *röntgenfelvételi típusok*. A *CT és a mágneses magrezonanciás vizsgálatok* kiválóan alkalmasak mumifikált tetemek belső, üreges szerveinek, nehezen hozzáférhető képleteinek felderítésében. Az ötztali Alpokban megtalált ötezer éves jégmúmia hallócsontjait CT-vizsgálattal sikerült kimutatni (5, 9). További hasznos adatokat szolgáltathatnak speciális *csontszövettani és csontkémiai vizsgálatok*.

A régészeti feltárás koponyáiból a hallócsontokat *a mikrosebészetben használatos optikával és eszközökkel* távolítottuk el. A dobüregekből előkerült hallócsontok morfológiai elváltozásait mikroszkóp segítségével analizáltuk.

A csecsnyúlvány állapotát, pneumatizációs viszonyait *röntgen-felvételek készítésével*, illetőleg *felfűrészeléssel* tisztáztuk (1). Az esetleges szövődmények jelenlétének további felkutatására az egész os temporale külső és belső felszínét vizsgáltuk, különös tekintettel a belső hallójáratra is.

A *vizsgálatra került koponyák száma: 145. Hallócsontokat találtunk: 43 koponyában, összesen: 93 darabot.* Ebből a 43 koponyából kelta: 11, római: 8, avar: 24 eredetű. *Nemek szerinti megoszlásban:* férfi: 19, nő: 19, meghatározhatatlan nemű: 5. *Életkor szerint:* infans (0–14 év): 5 eset, juvenis (14–20 év): 14 eset, adultus (20–40 év): 15 eset, maturus (40–60 év): 9 eset volt.

A megtalált hallócsontok között túlnyomó számban a kalapács és az üllő fordult elő, kengyelt csak 2 esetben sikerült találnunk. Ezek egyike gyermekkoponyából származik *(3. ábra)*.

A 145 vizsgálatra került koponyán csontokon nyomot hagyó *otitises szövődményre utaló* jelet *(mastoiditis stb.) nem észleltünk.*

3. ábra: M-Bk. 881. sz. sír (kelta). A jobb dobüregből az ép kalapács és üllő, valamint a talp nélküli kengyel, a bal dobüregből az ép kalapács és üllő került elő

Paleopatológiai szempontból – egybehangzóan az újabb kori megfigyelésekkel – az otitisek előfordulási gyakorisága szorosan összefügghet az adott népesség szociális viszonyaival, életmódjával, táplálkozásával. A mostoha életkörülmények, a zord éghajlati viszonyok elősegíthetik a megbetegedés előfordulásának gyakoriságát.

A fent közölt patológiás hallócsont-elváltozások száma a Ménfőcsanak-Bevásárlóközpon (M-Bk.) ásatási területén feltárt kelta, római és avar kori népesség csontvázainak számához viszonyítva, kedvező arányokat mutat. A 9 patológiás hallócsontot tartalmazó koponya közül infans: 1 fő (avar), juvenis: 1 fő (avar), adultus: 6 fő (5 kelta, 1 avar), maturus: 1 fő (kelta) volt.

Tapasztalataink szerint a homokos talajban fekvő koponyákban a hallócsontok inkább fennmaradtak és megtalálhatók voltak, mint a nedves, humuszos vagy agyagos talajba temetettek esetében.

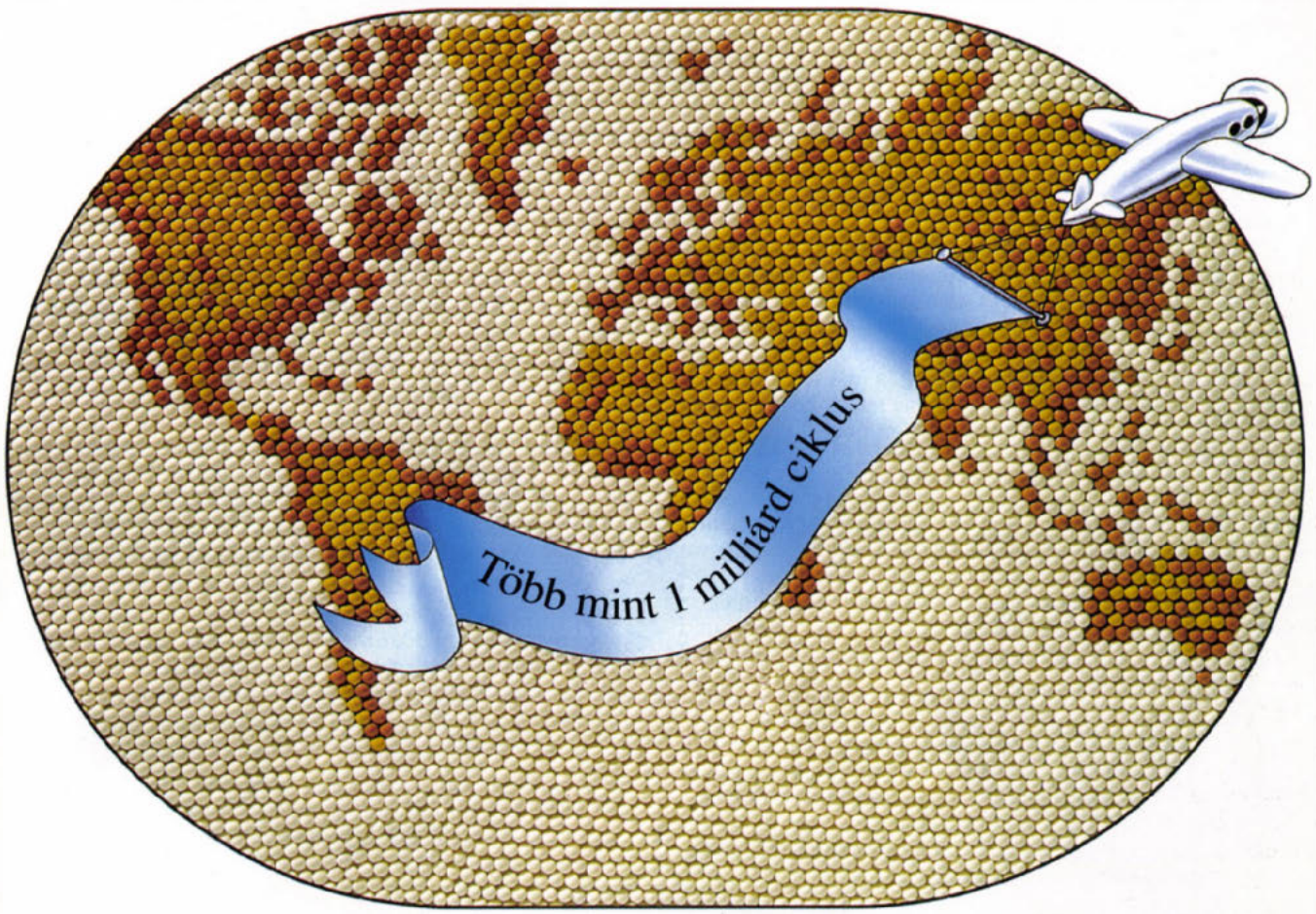
IRODALOM: 1. *Allam, A. F.:* Pneumatization of the temporal bone. Ann. Otol., 1969, *78*, 49–64. – 2. *Gregg, J. B., Steele, J. P., Zimmerman, L. et al.:* Otolaryngic osteopathology in the 14th century mid-America: The Crow-Creek massacre. Ann. Otol., 1981, *90*, 288–293. – 3. *Gregg, J. B., Steele, J. P.:* Mastoid Development in Ancient and Modern Populations. JAMA, 1982, *245*, 459–464. – 4. *Halm T.:* Hallástan. Medicina. Budapest, 1963. – 5. *Höpfel, F., Platzer, W., Spindler, K.:* Der Mann in Eis. Bd. 1. 135–138. Universitäts Verlag. Innsbruck, 1992. – 6. *Kósa F., Fazekas, I. Gy.:* Emberi magzatok hallócsontjainak méretei. Fül-Orr-Gégegyógy., 1973, *19*, 153–159. – 7. *Pap, I., Józsa, L.:* Occurrence of otitis media, mastoiditis and alteration of auditory ossicles in some early Medieval series (Hungary). Annals. Hits. nat. Mus. Nat., Hung., 1990, *82*, 249–257. – 8. *Regöly-Mérei Gy.:* Az ősemberi és későbbi emberi maradványok rendszeres kórbonctana. Medicina, Budapest, 1962. – 9. *Reinhard, J.:* Sharp eyes of science probe the mumies of Peru. Nation. Geography., Washington, 1997, *1*, 191. – 10. *Shambaugh, G. E.:* Surgery of the ear. W. B. Saunders Co. Philadelphia, 1959. – 11. *Schulz, M.:* Zeichen acuter und chronischer Entzündungen der Mittelohres am frühgeschichtlichen Skeletmaterial. HNO, 1979, *27*, 77–85. – 12. *Török K., Józsa L., Pap I.:* A hallócsontok méretei 8–12 századi szériákon. Antrop. Közl., 1995, *37*, 31–36.

Czigány Jenő dr.

Az **Orvosi Hetilap előfizetői** a Springer Hungarica valamennyi könyvét **20% kedvezménnyel** vásárolhatják meg.

SCHERING

A TRIQUILAR KIVÁLÓ CIKLUSKONTROLLJA AZ EGÉSZ VILÁGON ISMERT.



AZ EREDETI HÁROMFÁZISÚ FOGAMZÁSGÁTLÓ

TRIQUILAR®

etinil-ösztradiol és levonorgesztrel

További tudományos információval készséggel áll rendelkezésére:
Schering Kft.: 1122 Budapest, Maros u. 19–21. Tel.: 224-0630. Fax: 224-0640.

Sumetrolim®

sulfamethoxazol + trimethoprim

szirup

és

tabletta

Frontvonalban a krónikus *bronchitis* ellen

További információ

EGIS Gyógyszergyár Rt.
Termék Osztály
tel :260-2282 fax: 265-2192

SE special edition

Emlékezés dr. Vidakovits Kamilló professzorra, a Szegedi Orvostudományi Egyetem Sebészeti Klinika első igazgatójára

Harminc évvel ezelőtt, 1967. augusztus hó 6-án hunyt el dr. Vidakovits Kamilló tanszékvezető egyetemi tanár, a Szegedi Orvostudományi Egyetem Sebészeti Klinikájának első igazgatója. A gyászjelentésben, amelyet tudomásunk szerint Petri Gábor professzor fogalmazott, így jellemezték őt:

> „Vidakovits professzor a Magyar Sebész Társaságnak egyik alapító tagja volt, aki nemzedékeket nevelt fel és avatott be a sebészet művészetébe, és aki a kötelességteljesítésnek, a sebészeti műgondnak, az irodalmat és a művészetet értő orvosnak, valamint a sors olykor kegyetlen csapásait szilárd lélekkel álló embernek példaképe volt."

Klebelsberg Kunó vallás- és közoktatásügyi miniszter, akinek a szegedi egyetem alapításában érdemei elévülhetetlenek, díszdoktorrá avatásakor, 1926. október 5-én elmondott beszédében így fogalmazott:

> „Az állam és a város csak épületeket, klinikákat, laboratóriumokat és tantermeket emelhet. Tudományos szellemet azonban ezekbe a külső keretekbe mi nem lehelhetünk bele. Ezt a tanári kar oldhatja meg."

Az 1921-ben Szegedre helyezett kolozsvári Ferenc József Tudományegyetem tanárai között volt Vidakovits Kamilló sebész c. ny. rk. tanár is, aki életének legaktívabb, legeredményesebb időszakát a szegedi egyetem Sebészeti Klinikáján töltötte el. A több mint két évtizedes működését felidézve emlékét szeretnénk megőrizni azok számára, akik ismerhették, s hírt szeretnének hagyni az utánuk jövőknek a magyar sebészet egyik kiemelkedő képességű művelőjéről, egyetemünk kiváló professzoráról.

Vidakovits Kamilló Újmoldován (Krassó, Szörény vm.) született 1878. január 18-án. Apai nagyapja orvos volt Futakon (Újvidék mellett), lelkes híve Kossuth Lajosnak. Az osztrákok 1849-ben bebörtönözték, a péterváradi börtönben halt meg. Anyai nagyapja gyógyszerész volt ugyancsak Futakon, majd édesapja hasonlóképpen gyógyszerész lett Újmoldován.

Vidakovits Kamilló középiskoláit Temesvárott, Szegeden és Fehértemplomban végezte el 1896-ban. 1898-ban gyógyszerészmesteri oklevelet szerzett a budapesti tudományegyetemen (erről még kortársai sem tudtak), és 1903-ban ugyanitt szerzett orvosdoktori diplomát is.

1901-ben és 1904-ben tett eleget katonai kötelezettségének, mint orvos önkéntes: az első félévet Innsbruckban, a császárvadászoknál, a második félévet a temesvári helyőrségi kórházban szolgálta.

Egyetemi tanulmányainak befejezése után a budapesti tudományegyetem II. sz. Kórbonctni Intézetében mint gyakornok működött. 1904-től a Szent Rókus Kórház sebészeti osztályának h. orvosa, majd az új Szent János Kórház sebészeti osztályának segédorvosa lett. 1906-ban mint alorvos a Vöröskereszt Erzsébet Kórházához került, majd 1909-től a kolozsvári M. kir. Ferencz József Tudományegyetem Sebészeti Klinika és Műtő Intézetében dolgozott mint műtő növendék, illetve gyakornok, 1910–1913-ig II. tanársegéd és 1914–1915-ben mint I. tanársegéd.

Magántanári próbaelőadását 1914. február 21-én tartotta „A műtéttel járó veszélyek és káros hatások elkerülésére irányuló törekvések a modern sebészetben" címmel, melynek alapján „sebészeti műtéttanból" magántanári címet nyert. 1914 júliusától 1915 augusztusáig a volt császári és királyi haditengerészet kötelékében, hadi szolgálatot teljesített. Hadnagyi rangban hajóorvosi teendőket látott el.

1915 augusztusában a kolozsvári Sebészeti Klinika igazgatója, Makara Lajos professzor súlyos betegsége miatt visszarendelték a klinikára. Makara professzor halála után (1915. november 5.) Vidakovits magántanár a Sebészeti Klinika mb. vezetője lett. Megbízását 1919. októberig látta el, amikor a románok bevonultak Kolozsvárra és átvették a klinikát.

1920–1921-ben a Budapesten ideiglenesen működő kolozsvári egyetem Sebészeti Klinikájának vezetője volt. 1920. december 21-én c. ny. rk. tanári kinevezést kapott.

1922-ben megnősült, és 1923-ban megszületett Júlia lányuk.

A trianoni békeszerződés határozatainak következtében a kolozsvári és a pozsonyi egyetem elhelyezése nyomasztó gondot jelentett a magyar kormány számára. A megoldást célzó számos terv és elképzelés nyomán hozott végső döntés alapján a kolozsvári Ferencz József Tudományegyetemet Szegedre helyezték (1921. május 29-i XXV. tc.).

A kolozsvári egyetem tanácsa az egyetem szegedi elhelyezésének intézésére „Egyetemi Bizottságot" küldött Szegedre. A bizottság, amelynek Vidakovits Kamilló is tagja volt, 1921. április 2-án érkezett meg, és munkája eredményeként 1921. október 9-én megkezdődött az 1921/22-es tanév. A Orvosi Kar tanárai valamennyien kolozsváriak voltak.

Közben 1921. július 29-én Vidakovits Kamilló egyetemi ny. r. tanári kinevezést kapott, s megbízták a Sebészeti Klinika igazgatásával. A Sebészeti Klinikát és Műtő Inté-

zetet a Kálvária tér 5/b. sz. alatt Szegeden a fémipari iskolában helyezték el, ahol 1921-től 1929-ig működött. Az általános lakáshiány miatt Szegeden a professzorok lakáshoz juttatása akadozott, ezért Vidakovits professzor is arra kényszerült, hogy a klinikán lakjon. Így minden idejét a klinika megszervezésére, a munkatársak kiválasztására, a szakmai és a tudományos munka megindítására szentelte.

Mindezek mellett egyéb egyetemi és városi ügyekben is részt vállalt. Tagja volt az egyetem Orvoskari Klinikai Bizottságának és Testnevelési Bizottságának. 1922-től az orvoskari Csaba Bajtársi Egyesület részt vett a városi mentőszolgálat ellátásában. Id. Jancsó Miklós és Vidakovits Kamilló professzorok hathetes kurzust tartottak a jelentkező felsőbb éves orvostanhallgatóknak és vizsgájuk alapján képesítették őket a mentőszolgálat ellátására. A Szegedi Egyetembarátok Egyesületének Orvosi Szakosztálya működésében is sokat fáradozott.

A klinikai építkezések megkezdése előtt 1925-ben Rigler Gusztáv és Vidakovits Kamilló professzorok vezetésével „Építési Bizottság" alakult. Körültekintően tanulmányozták és egyeztették a változatos elképzeléseiket a javaslatokat. Mivel az orvosudomány fejlődését ismerték, szándékuk, céljuk olyan klinikai épületek felépítése volt, amelyek a korszerű fejlődés igényeit hosszabb távon is biztosítani fogják. A bizottság javaslata az volt: építsék fel a hét klinikát a Kálvária téren és környékén, a kilenc elméleti intézetet pedig a Mars téren. Javaslatukat elvetették. A klinikai építkezés a Gyermek Klinika alapozásával indult, alapkövét Horthy Miklós 1926. október 5-én helyezte el. A Sebészeti Klinika építése közvetlen a Gyermek Klinika után következett, a költözés és elhelyezkedés után a klinika megnyitására 1929-ben került sor.

Az új Sebészeti Klinika birtokbavétele ismét próbára tette Vidakovits professzor szervezőkészségét, szakmai és fizikai munkaképességét. Érdemei ez alkalommal sem voltak kisebbek, mint a Kálvária téri első elhelyezés alkalmával.

Az új, korszerű klinikai épületben (Árpád u. 3.) Vidakovits professzornak lehetősége nyílt a modern sebészeti ágak, főleg a mellkasi sebészet bevezetésére és művelésére. Széles körű tudományos munkássága közül kiemelkednek a golyva-, epe- és gyomorsebészet területén végzett munkálatai. A sebészeti asepsis kiemelkedő művelője volt, kiváló műtő. Szakmai elismertségét jelzi, hogy a „a benőtt köröm műtéte félhold alakú kimetszéssel" műtéti eljárását a „cotting-műtét Schmieden–Vidakovits szerint" elnevezéssel tartják számon a sebészetben.

A magyar sebészetben elért eredményei alapján a Magyar Sebész Társaság egyik alapító tagja volt, az akkori nagy sebész egyéniségeknek – Dollinger, Herczel, Manninger – méltó társaként.

Szakirodalmi munkássága két könyv, és több mint 65 – hazai és külföldi lapban megjelent – közlemény, közülük 13 tartalma és terjedelme alapján monográfia-értékű. Szakületeken hozzászólásaiból, kivonatos publikációból több mint 50 idézhető az irodalomban.

Közlemények alapján tudjuk csak, hogy nevét 1907-től 1918-ig Vidakovich Kamillként, 1919-től 1933-ig Vidakovits Kamillként, és 1933-tól Vidakovits Kamillóként használta.

Egyik családi tragédiája, hogy szeretett felesége 1935-ben elhunyt.

Vidakovits professzor közügyekben való részvételét, áldozatvállalását hűen tükrözi, hogy a háborús események nyomán a bombakárosult szegények támogatására, 1944-ben 12 000, majd 5000 pengőt juttatott el a Főispáni Hivatalba. Ezen év októberében 43 000 pengőt adott az egyetemnek a fenntartási költségek pótlására.

A frontvonal Szegedhez közeledésével, 1944. szeptember 27-én elrendelték az egyetem felszereléseinek és anyagainak Sopronba költöztetését. Október 8-án Szeged utcáin megjelentek a kiürítésre felszólító plakátok. Vidakovits professzor sem Szegedet, sem klinikáját nem hagyta el, minden segítség nélkül, egyedül látta el a klinika orvosainak munkáját. A deportálásból megmenekült Purjesz Béla professzor bujkálás után 1944 októberében visszajött Szegedre, s Vidakovits professzorral, valamint a bölcsészkarról Mester János és Hermann Egyed professzorokkal, a mat. term. tud. karról Riesz Frigyes és Bartucz Lajos professzorokkal együtt már november 1-jén megindították az egyetem életét, s így folytatódhatott az október 8-án megszakított 1944/45-ös tanév.

Elismerést Vidakovits professzor nem kapott. A hálátlan kor, amelyben élünk, porba sújtotta a kiváló sebészt, generációk tanítóját, a jellemes, igaz embert. Bár egészségi állapotára való tekintettel 1945 júniusában kérte nyugdíjazását, az „igazolóbizottság" elmarasztalta és áthelyezésre, illetve nyugdíjazásra ítélte. Ez utóbbi 1945. december 21-ével megtörtént. A méltánytalanságok csúcsa, hogy nyugdíját 1947. július 1-jétől 75%-ra csökkentették.

A nehéz anyagi helyzetbe került professzor 1947. augusztus 1-jén írt a miniszterelnöknek, s kérte nyugdíjának teljes egészében való folyósítását. Vidakovits professzor beadványában így írt:

„Súlyosbítja helyzetemet, hogy egy ellátatlan gyermeket kell fenntartanom... Mint beteg özvegyember kénytelen vagyok igen költséges háztartási alkalmazottat is tartani. Így sajnos 42 évi áll. szolgálat után – volt sebészprofesszori létem dacára – ma csak ingóságaim eladásából tudok megélni családommal.

Úgy érzem, hogy mégsem érdemeltem meg azt a sorsot, hogy még nyugdíjamat sem kapom teljes egészében. Különösen érzem e sújtottságomat, ha arra gondolok, hogy egyes kollegáim sokkal súlyosabb ítélet dacára is nyugdíjukat fenntartás nélkül kapják kézhez. Nyugdíjaztatásom... annak indoklása szerint »kérelmére"« történt, kértem eddig már jóval az igazoló-bizottság határozata előtt, mert a haza oltárán véglegesen elvesztett egészségem kényszerített annak kérésére. Ugyanis azon kevesek közé tartozom, akik helyüket a felszabadulás háborús idejében sem hagyták el dacára annak, hogy akkor már 68 éves voltam és súlyos beteg. Mint sebész pedig tudtam előre, mi sors vár rám, ha helyemen maradok minden orvosi és egyéb rendes segédszemélyzet nélkül – pedig itt maradtam, mert úgyszólván mindenki elmenekült. Sajnos túlbecsültem erőimet, elbuktam nemcsak egészségileg, hanem erkölcsileg is, mert ittmaradásom, önfeláldozásom eredménye az lett, hogy az igazoló-bizottság marasztaló ítéletet hozott ellenem, melynek szégyenbélyegét és súlyos következményeit ma is viselnem kell. Áthelyezésre és annak kivihetetlensége esetén nyugdíjazásra lettem ítélve."

Mindezek után a sors kegyetlensége folytán még húsz évig tartott Vidakovits professzor kálváriája. Súlyos megélhetési gondjai mellett azonban mindig kínosan ügyelt emberi és professzori magatartására. Soha nem alázkodott meg, segítséget nem kért, s nem fogadott el. Kiegészítő munkavállalással pótolta csökkentett nyugdíját. Az OTI-nál ápolónői tanfolyamon előadói teendőket látott el. 1954-ben SZTK szakrendelést tartott. 1955-től a SZOTE Kórbonctani Intézetében 4 órás munkát vállalt.

Jóleső érzés volt számára, hogy tanszéki utódai nem feledkeztek meg róla. Jáki Gyula rektorsága alatt lehetőség nyílt Vidakovits professzor labilis egészségi állapotú leányának a Központi Könyvtárban való alkalmaztatására 1957-től 1966-ig. Kinevezése után Petri Gábor felkereste az egyre zárkózottabbá váló Vidakovits professzort, aki barátságába és bizalmába fogadta. Megoperáltatta magát és féltett leányát is Petri Gáborral.

Vidakovits Kamilló professzor utolsó nehéz időszakát az egykor általa vezetett és felszerelt klinikán töltötte el betegként, ahol 1967. augusztus 6-án elhunyt.

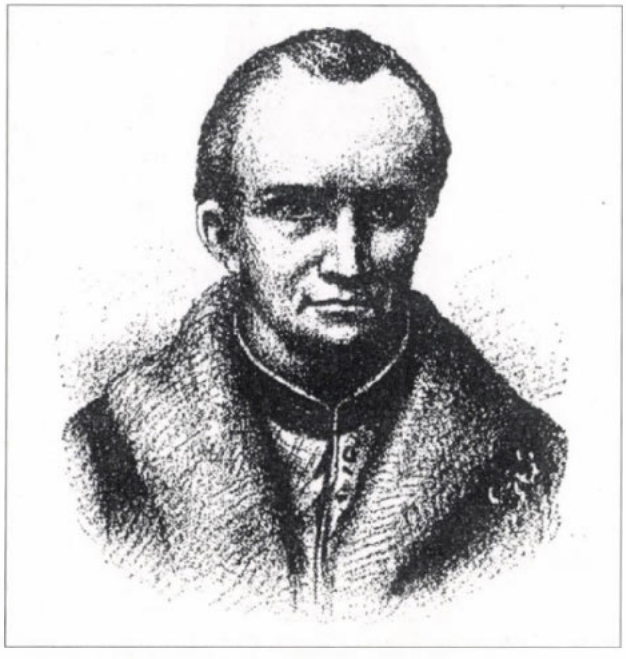
Köszönetnyilvánítás: Köszönetet mondunk Vidakovits Péternek és a Csongrád megyei Levéltárnak, hogy Vidakovits professzor dokumentumait rendelkezésünkre bocsátotta.

IRODALOM: 1. A Kolozsvári M. Kir. Ferencz József Tudományegyetem almanachjai és tanrendjei az 1909/10. tanévtől 1918/19. tanévig. – 2. A Szegedi M. Kir. Ferencz József Tudományegyetem almanachjai 1921/22-től 1933/34-ig. – 3. Beszámoló a Szegedi M. Kir. Ferenc József Tudományegyetem működéséről. 1922/23-tól 1940/41-ig. – 4. A Szegedi M. Kir. Ferencz József Tudományegyetem évkönyvei 1934/35-től 1942/43-ig. – 5. Szegedi Egyetemi Almanach. 1921–1970. (Szegedi Orvostudományi Egyetem fejezetei. Szerk. Zallár Andor) Szeged, 1971. (Szegedi Ny.), 394. old. – 6. Orvosi lexikon. 4. köt. (Q–Z) Főszerk.: Hollán Zsuzsa. Bp., 1973. Akad. Kiad. 901. old. – 7. Magyar életrajzi lexikon. 3. kieg. kötet. Főszerk.: Kenyeres Ágnes. Bp., 1981, Akad. Kiad. 839–840. old. – 8. *Petri G.:* Gyászbeszédek és megemlékezések a Szegedi Orvostudományi Egyetemen. Szerk.: Zallár A., Szeged, 1984., SZOTE, 17–19, 75–79. old. – 9. *Szabó T., Zallár A.:* A Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem története. 1. Rész. Orvostudományi Kar, 1921–1944. Szeged, 1992., SZOTE, 9–10, 13, 16, 18, 23, 30, 61, 72, 75, 96, 117. old. – 10. *Balogh, Á.:* Megnyitó beszéd. A Magyar Sebész Társaság 53. Kongresszusa, Szeged, 1996. június 19–22. – 11. *Balogh Á.:* Die Geschichte der Beziehungen zwischen der Deutschen Chirurgie und der Universitätsklinik von Szeged. Deutsch–Ungarisches Symposium, Lipcse, 1997. ápr. 7.

Összeállítása Zallár Andor dr. munkája

Balogh Ádám dr.
Zallár Andor dr.

Révai Miklós betegsége



1. ábra: A fiatal Révai

Révai Miklós, a korai magyar felvilágosodás egyik vezéralakja 191 évvel ezelőtt, 1807. április 1-jén halt meg Pesten 57 éves korában. Ma elsősorban európai hírű nyelvészként ismerjük, aki Jakob Grimmet megelőzve nyelvtörténeti módszerrel vizsgálta jeles munkáiban (Antiquitates, Elaboratior Grammatica) az akkori magyar nyelv állapotát, és alakította ki máig érvényes helyesírási alapelveit. Ám e munkássága csak töredéke polihisztori tevékenységének: magyar és latin nyelven verselő költő, rajztanár, újságíró, könyvkiadó, irodalomszervező, numizmatikus, rajztanár és matematikus, valamint piarista szerzetes, később világi pap is volt egy személyben.

Már e felsorolásból is kitűnik, hogy kora ifjúságától kezdve erejét nem kímélve dolgozott hazafiúi és felvilágosult eszméitől sarkallva azért, hogy hazánk és nemzetünk felsorakozzék a Nyugat társadalmi és főként szellemi színvonalához. Bessenyei György eszméit követve elsősorban anyanyelvünk elhanyagolt állapotát kívánta rendbe tenni kiadói, fordító és versíró tevékenységével. A magyar kultúra érdekében szinte elégett, hogy a feudális elmaradottság sötétjében fáklyaként világítson. Már csak ezért is megérdemli, hogy betegségéről orvosi szaklapban is tájékoztatást adjunk.

1784-ben, amikor a Magyar Nyelvmívelő Társaság kidolgozott tervezetét személyesen nyújtotta át II. Józsefnek, a császárban oly kedvező benyomást keltett a jókiállású fiatal pap, hogy megkínálta hadnagyi ranggal, ha belép a hadseregbe. De hat év múlva, 1790-ben már így köszönti latin nyelvű elégiájában a koronázási ünnepségről hazatérő győri püspököt:

Hej, de kegyetlen fájdalom égeti vérrel elöntött
Két szemem ismét! Így nem mehetek ki eléd!

Nyolc évig Győrött tanított rajzot a város iskolájában. Később Esztergomban és Komáromban a királyi gimnáziumban a humaniora professzora lett. Napi munkája mellett könyvek kiadásával, a Magyar Tudományos Akadémia újabb tervének kidolgozásával s főként nyelvem-

Révai Miklós jelenleg a győri egyik általános gimnázium névadója.

lékeink tanulmányozásával foglalkozott egyedül, társak és elődök támogatása nélkül, mindig szegénységgel küszködve. Így nem csoda, hogy egészségi állapota megrendült, s a nedves éghajlat miatt főként Komáromban döntötte le a betegség. Erről barátjának, Mártonfi József erdélyi püspöknek így számolt be:

Komárom városa, ahova rendeltek taval, nem kedvez egészségemnek. A télen kétszer mentettek meg az orvosok a haláltól. Junius havában már harmadszor estem betegségbe, s akkor az orvosok hagyásokból ott kellett hagynom Komáromot. Budán gyógyultam fel egy kevéssé. Onnét Füredre mentem volna, de nyavalyámnak még inkább ártott volna a savanyú vízzel való élés. Tehát Rátótnak tértem…

Itt lakott ugyanis jómódú barátja, Paintner Mihály prépost, aki számtalan esetben segített rajta. A falusi nyugalom, jó levegő és főként az egészséges táplálkozás elősegítette állapotának javulását. Mivel betegségéből korántsem épült fel, nyugdíjazását kérte, s ehhez 1800 nyarán Seth János Komárom megyei tisztiorvostól kért bizonyítványt egészségi állapotáról. A közel kétszáz éves, latinul írt irat így szól:

Főtisztelendő Révai János Miklós világi pap, valamint a komáromi kir. gimnáziumban a humaniorát tanító tanár úr kérésére a folyó tanévben egészségi állapotáról általam kiállított orvosi bizonyítványt átadom, s ebben az alábbiakat jelentem ki hivatalosan:

E férfiút nemcsak azok a betegségek gyötrik, melyeket tavaly az esztergomi orvos az előző években szerzett betegségeiről bizonyítványában kiállított, mert bajai részint súlyosbodtak, részint megszaporodtak.

Ugyanis aranyér-bántalmai egyrészt testének egyre gyengülő és súlyosabb megrendülése, másrészt idegrendszerének nagyfokú feszültsége miatt oly gyakran és oly mértékben roszszabbodtak, hogy több szervének gyengébb működése miatt időnként hosszabb-rövidebb időre ágynak dőlt.

Ehhez a betegséghez járul még a vándorló reuma (vaga rheumatici miasmatis divagatio), mely kivált nedves időben a fülét is megtámadja, és erős fülzúgást és szédülést okoz. A túlzott munkától már régóta fáradt szemére is átterjed, és igen kellemetlen szemgyulladást idéz elő. Lehatol az állcsontba (in maxillam), és erős fogfájást (acerba odontalgia) vált ki. Már az ízületekre is átterjed, és erős köszvényes fájdalmakkal (acerrimis arthriticorum doloribus) teszi beteggé. Egész fejére kiterjed, mely elöl kopasz, másutt ritkás hajjal van fedve. Időnként ezt a testrészét is szaggató fájdalom kínozza.

De a legveszedelmesebb az, hogy a kór a hosszú iskolai szolgálatban az állandó megerőltető beszédtől egyébként is megviselt tüdejét már kétszer megtámadta. Ezzel több mirigy működését gátolva (destructa complurium glandularum seriosarum fabrica) erős köhögéssel és nehéz légzéssel járó köpetes sorvadást (phthysim pituitosam) idézett elő, mely a legjobb gyógyszereknek is sokáig ellenállt. Ilyen körülmények között nincs biztosíték arra, hogy – mivel az oly fontos szervben már egyszer előfordult – ez az első alkalommal ismét nem tér vissza, és így gyógyíthatatlan és tartós sorvadást vált ki.

Ezért ebben az állapotban az oly legyengült test gyógyítására, erejének visszanyerésére, az idegállapot visszaállítására (ad tonum nervis restituendum), a bőr szervezetének (Organon cutis) kijavítására nemcsak hosszú és alapos kúrára van szükség, hanem véleményem szerint a régi életmódtól s a tanítás nehéz munkájától a test oly sok és sokféle sérülést szenvedett el, hogy javulást és főként hosszabb életet remélni nem lehet.

Mindezek nagyobb bizonyságául ezt a saját kezemmel írt és pecsétemmel is megerősített bizonyítványt neki átadtam.

Komárom, 1800. június 7.

Seth János

A beteg tudós a rátóti lábadozás idején Paintner jóságát latin versben köszönte meg, s ebben a betegségéről is beszámol:

Most e baráti lak ismét majd két hónapon át a
Régi melegséggel gazdag ölébe fogad.
Már kitapasztaltam Buda gyógyfürdői vizét, és
Mit csak az orvosság adni tudott valaha.
Így a haláltól megszabadultam, életem újra,
Orvosok! általatok, meglehet, hosszu leszen.
Sok tanulásba merülve csak ülni meg ülni örökké,
Mára ez életmód rengeteg bajt okozott.
Fő bajom most: aranyér, mint rég, de tetézve tumorral,
Már régóta gyötör s bánt e pokolbeli tűz.
Ehhez jön reumám, mely szertebarangol a testben,
Folyton fáj a fejem, s lüktet a két szemem is.
Mindegyik vérvörösen duzzadt és égve nyilallik,
Zsibbad a nyakszirtem, arcszinem is halovány.
Még az alkarom is reumától sajg: alig bírom
Tartani: Használni semmire sem tudom azt.
Égbeli szentek! Üzzétek ki belőlem e sok bajt,
Mert átterjed egész szervezetemre e kór.
Most e betegségtől pihegek, s a tüdőmben a nyálkás
Sorvadozás pusztít, érzem e kór jeleit.
Mennyire árt a hideg! Köhögés tör rám vadul ettől,
Erre nyilallások döfködik oldalamat.
Ám a remény felcsillan előttem, érzem a lassú
Jobbulás jeleit, érzem a tagjaimat.

2. ábra: Parókás önarckép 1800-ból

Betegsége miatt, ha nehezen is, 1800-ban nyugdíjazták. Ekkor végre megszabadulván a terhes hivatali kötelességétől, szabadon dolgozhatott nyelvészeti munkáin. Ekkor készült el az Antiquitates (a Halotti Beszéd magyarázata) kézirata. Ennek köszönhetően nem lehetett kétséges, hogy a pesti egyetem megürült magyar tanszékére Révait kell kinevezni. A már országos hírű tudós 1802-ben foglalta el katedráját e sokat idézett mondattal: „Nem tudunk magyarul!"

Az egyetemi tanári munka nem sok elfoglaltságot jelentett számára, de annál többet az első, igazán tüzetes és tudományos magyar nyelvtan megírása. Ismét mértékte-

lenül sokat dolgozott, s a drágaság miatt egyre gyengébben táplálkozott, s a hideg télen alig tudta fűteni lakását. Az ülő életmód is sokat ártott egészségének. 1803-ban ismét súlyosan megbetegedett. Betegségeinek tüneteit új módon foglalja össze Mártonfi József erdélyi püspökhöz, régi barátjához írt levelében:

„A halál belém vágta már kaszáját: tsak azt várom, mikor ránt le egészen a talpamról. Az arany érnek éktelen daganatja, sok szörnyü fájdalmak után, megfakadott: de rossz utat rágott magának félre tsapásával. Sipot, fistulát kaptam vele. Ennek éles folyása meg orvosolhatatlan. Lassu elszáradás, lenta tabes, a következése. Eckstein Úr, hires és igen szerentsés Chyrurgusunk a Medica Facultasban metszéssel akarna rajtam segíteni: de most még maga sem meri azt tenni, praesente aureae venae tumore, et nimia complexionis debilitate. Én is igen irtózom tőle. Kétséges a ki menetele, veszedelemmel jár. Bizonyos pedig az, hogy sippal is elég jó ideig el élhetek még, kiváltképpen vigyázó mértékletességgel. A Jó Isten tsak annyi időt engedjen már, hogy ki adhassam munkáimat."

Néhány hónappal később, 1803 novemberében ismét beszámol betegségéről barátjának, Mártonfinak:

„Utóbbik levelemre nem vettem még válaszodat... Tudom, mi az oka. Veszedelmes betegségemben úgy írtam akkor, hogy tőlem, Kedves Barátomtól és a világtól bútsúzni láttattam. A más világra indultam... De meg fordultam utamból, amelyben elsiettettek a Tudós Orvosok. Jól esett, hogy nem engedtem tanácslásoknak: mert vágó operatiójokkal ki metszettek volna az élőknek számokból. Vágás nélkül, tsak belső hatalmas orvossággal, segített rajtam halhatatlan érdemű Szombati hires neves Doctor.[1] Az Isten áldja meg!!! Egészségem, színem, sokkal jobb, mint az előtt volt. A Magyarság[2] kedvéért még örömest élek; noha egyébként nem nagy vigasztalásom lehet. És ha meghalhattam volna, boldogabb állapotban volnék most. Énekelnék az Angyalokkal."

A történethez az is hozzátartozik, hogy Révai ismerősei szerint[3] a doktor szolgálatáért semmit sem kért. Sőt, azt mondta: Ha sikerült meggyógyítanom Révait, az nagyobb örömet szerzett nekem, mintha ezer forint tiszteletdíjat kaptam volna.

A tudós azonban nem sokáig örülhetett gyógyulásának. Az erején felül végzett munkát a kizsarolt test nem tudta elviselni. 1804-ben így ír állapotáról kedves költőbarátjának, Péteri Takács Józsefnek:

„Ha író asztalomhoz ülök, elindulnak könyveim, mint a zápor. Küszködöm e sok végtelen akadállyal, s a jövendőről sem lehet valami vigasztaló reménységem. A puszta jó hírért névért öljem magam? Ehen, szomjan, rongyosan kegyetlen szorongatások között, betegeskedésemmel is fogyó erőmmel, bőrömnek tsontomra aszásával, mint halál képe, a tobzódó gazdag henyélők között, én legyek a szerentsétlen Magyarságnak áldozatja? Veszni indúlt, s olly gonosz a nyavalyája, hogy annak is vesznie kell, aki jámbor hazafiúsággal annak fentartása mellett buzgódik. Ostoba eszem ide vezetett, itt tartóztatott olly sok esztendőkig. De vége leszen már. Szemközt jő a kívánatos halál, avval öszveölelkezem örömest, s így itt hagyom ezt a hálátlan tsúfságos világot! (...) Isten veletek, akiknek jobban kedvez a világ, mint édes anyátok. Nekem mostohám vólt. Könnyen és örömest megválom tőle."

Ez évben írta meg végrendeletét is, melyben könyveit a piarista rend pesti székházára, szegényes holmiját pedig a már huszonegy éve őt ápoló szolgálójára, Horváth Katalinra hagyta.

Egy évvel később ismét tudósítja Mártonfit egészségi állapotáról:

(A Grammatika) Negyedik kötetére még gondolni sem merek. Talán velem együtt fogják eltemetni: ugyanis (megjelenésének) akadályai vannak, a halál pedig gyors lábbal közeleg.

Beteg, gyenge állapota miatt tanítványait lakásán fogadta, tanította. Utolsó levelét 1807. január 10-én írta Mártonfinak.

Fáradozásaimban nem segít a Király, nem segít a Haza. Az egészségem is teljesen megbomlott. Kérlek engedj valahol helyetskét valamelyik jószágodon! Már nem élhetek soká. Ha Hazámban kell meghalnom, kétszer fogok meghalni; hamvaim sem nyughatnak kegyetlenkedő mostohámnak fagyos kebelén. Meg ne vesd kérésemet! Haldokló Barátod esedezik.

Még ki tudja adni a nagy nyelvtan első két kötetét, de a többinek csak kézirata készült el, halála után jelent meg.

A küzdelmes, de halhatatlan eredményeket szerző élet 1807. április 1-jén, délután két órakor fejeződött be. A halotti bizonyítvány szerint a halál oka: phthysis. Révai Miklós sírja a kerepesi temetőben található.

Federmayer István

[1] Cseh Szombati József (1748–1815) a maga korában elismert orvos, írók, művészek barátja kezelte Révait

[2] magyarság: a magyar nyelv ügye

[3] Horváth István, valamint életrajzírója: Guzmics Izidor

Megérkezett Magyarországra

a HIRUDOID *kenőcs és gél!*

A negyven éve tartósan sikeres német termékek poliszulfatált mukopoliszacharidát tartalmaznak, és a C 05 B (=varicositas elleni szerek) ATC csoportba kerültek törzskönyvezésre.
Hatásosak rándulások, zúzódások okozta duzzanatok, vérömlenyek kezelésében, segítik a sérülések behegedését, fellazítják a kemény hegszövetet.

Előállító:
Sankyo Pharma, München

Információ:
Budapharma, 388-3059

3M Egészségügy

LITTMANN™ CSEREAKCIÓ

Az Ön használt fonendoszkópja nálunk 3250 Ft-ot ér!
Amennyiben:

- az alábbi üzletek bármelyikét felkeresi
- beviszi régi, bármilyen márkájú fonendoszkópját
- megvásárol egy akciós, csúcsminőségű Littmann™ Master Classic II fonendoszkópot egy hagyományos Littmann™ Classic II S.E. áráért

Anita Rehab Szaküzlet - **Balassagyarmat,** Rákóczi u. 138. ☎ 35-300-633 ♦ Prima Protetika Kft. - **Békéscsaba,** Gyulai u. 35. ☎ 66-441-137 ♦ Szinán Gyógyászati Bolt - **Bicske,** Ady E. u. 7. ☎ 22-350-453 ♦ Margit Med - **Budapest,** Margit krt. 38. ☎ 212-5553 ♦ Mikrolab Gmk. - **Budapest,** Fő u. 68. ☎ 212-8805 ♦ Hajdúmed Kft. - **Debrecen,** Dózsa Gy. út 1-3. ☎ 52-417-733 ♦ Med-Dent Depo - **Gyöngyös,** Pesti u. 12. ☎ 37-311-421 ♦ Wolf Kkt. - **Győr,** Szigethy Attila út 78/A. ☎ 96-428-160 ♦ Medicina Informatika Kft. - **Kaposvár,** Virág u. 11. ☎ 82-414-617 ♦ Medident Kft. - **Kecskemét,** Batthyány u. 22. ☎ 76-329-371 ♦ Meditrade Bt. - **Miskolc,** Futó u. 13. ☎ 46-369-725 ♦ 2M Mohács Med - **Mohács,** Jókai u. 2. ☎ 69-322-312/12 ♦ Orvosi Műszerbolt - **Nyíregyháza,** Kert köz 1. ☎ 42-461-285 ♦ Orthoprofil Kft. - **Pécs,** Rókus u. 11. ☎ 72-310-356 ♦ Anita Rehab Szaküzlet - **Salgótarján,** Alkotmány u. 5. ☎ 32-316-186 ♦ Paracelsus Eü. Ker. Bt. - **Szeged,** Fekete Sas u. 14. ☎ 62-312-044 ♦ Med szerviz - **Székesfehérvár,** Nagyszombati u. 165. ☎ 22-305-979 ♦ Csuka Kft. - **Szekszárd,** Wosinszky ltp. 20. ☎ 74-311-513 ♦ Sanitas Gyógyászati Szaküzlet - **Szolnok,** Batthyány u. 6. ☎ 56-375-026 ♦ Aladdin Kft. - **Szombathely,** Paragvári u. 15. ☎ 94-328-322 ♦ Texért Omker Bolt - **Veszprém,** Jutasi u. 59. ☎ 88-425-682 ♦ Meditechnik Bt. - **Zalaegerszeg,** Rákóczi F. út 9. ☎ 92-325-064

Akciónk 1998. április 20-tól június 6-ig tart, amelynek keretében vásárlóinknak egy szív- és tüdő auszkultációs példákat tartalmazó CD-t is adunk ajándékba.

Érbetegségek

A hasi aorta aneurysma prevalenciája diabeteses férfiakban. Mattes, E. és mtsai (Univ. Dept. Surg., Fremantle Hosp., PO Box 480, Fremantle, WA 6160, Australia): Med. J. Aust., 1997, *166*, 630.

A zömmel időben panaszokkal járó coronariabetegségek, cerebrovascularis és perifériás érszövődmények mellett a hasi aorta aneurysmák zömmel tünetmentesek és csak rupturájuk során válnak ismertté. Mivel a ruptura halálozása 75% fölött van, a korai diagnosis felállítása a betegek szempontjából életfontos. A lehetőségek között az ultrahang-diagnosztika elsőrendű jelentőségű. Segítségével a 60 évnél idősebb férfiak között előfordulása (30 mm átmérőnél nagyobb) 4–9% közötti (nőkön igen ritka). Jelenleg az 50 mm átmérőjűnél nagyobb aneurysmák kerülnek többségükben műtétre.

Közismert a diabetes és az arteriás érszövődmények kapcsolata, ebből a tényből kiindulva határozták el az ausztráliai szerzők, utánanéznek saját diabeteseseik között a hasi ultrahang-diagnosztika segítségével a 60 évnél idősebb férfi betegek hasi aorta aneurysma-előfordulásának. A szűrővizsgálatokat 3 éven át végezték és 2300 gondozottjukból 672 beteg volt 60 évesnél idősebb és 303-an kerültek hasi ultrahangvizsgálatra. Ez 45%-os vizsgálati arányt jelentett. A hasi aorta átlagos átmérője 16 mm-nek bizonyult, 3 aneurysmát fedeztek fel 30–48–60 mm átmérővel. Ha ehhez a korábban már műtétre került 4 betegüket is hozzászámították, a prevalencia aránya 2,3% volt. Életkor tekintetében az aneurysmával rendelkező és aneurysma nélküli betegek között nem volt számottevő különbség.

A részletes kórelőzményi, vizsgálati és laboratóriumi adatok eredményeinek figyelembevételével a szerzők az aorta aneurysma fennállása mellett significansan magasabb triglyceridszintet, testtömegindexet, fiatalabb életkorban elkezdett dohányzást és gyakrabban előforduló claudicatiós panaszokat találtak, mint azokban, akiknek nem volt aneurysmájuk.

Statisztikai számítások szerint a szerzők betegei között észlelt hasi aorta aneurysma előfordulása lényegesen alacsonyabb a vártnál, az eredmények viszont figyelemfelkeltőek és ha nem is szűrővizsgálat-szerűen, de a 60 évnél idősebb diabeteses férfiak esetében gondolni kell fennállására, hiszen az időben felfedezett aneurysma műtéttel rendbe hozható.

Iványi János dr.

Az emlőbimbó vasospasmusa – a Raynaud-kór manifesztációja: eset beszámolók. Lawlor-Smith, L., Lawlor-Smith, C. (P. O. Box 1297 Aldinga Beach, SA 5173, Ausztrália): Br. Med. J., 1997, *314*, 644.

A Raynaud-kórt Maurice Raynaud írta le először 1862-ben. Váltakozó vérszegénység a test akrális részein, leggyakrabban a kéz- és lábujjakon. A nőkben sokkal gyakoribb, a nő-férfi arány 9 : 1. Az emlőbimbó-fájdalom a leggyakoribb tünet szoptató nőkben és a második leggyakoribb ok a szoptatás abbahagyására.

A szerzők 1994–1995 között öt szoptató nőben figyelték meg e tüneteket, amelyek Raynaud-kórra utalnak. A legfőbb tünet a bimbófájdalom volt. Három betegnek hasonló fájdalmai voltak ezt megelőző csecsemőjük szoptatásakor is.

Mindegyik asszonynak a bimbója elfehéredett, nemcsak szoptatás után közvetlenül, hanem a szoptatások közti szünetekben is. A hideg minden betegben fehérítette és gyorsította a bimbó elhalványulását. Három betegben az emlőbimbón két: fehér és kék elszíneződés volt, kettőnek pedig az emlőbimbóján a klasszikus háromfázisos: fehér, kék és vörös színt figyelték meg.

Két betegnek már az első terhesség előtt is megvoltak a kéz- és lábujj-, valamint az emlőbimbótünetei. Két másiknak családi előfordulású tünetei voltak. Az 5 beteg közül 4 bimbótraumáról (fekélyesedésről, repedésről és hólyagképződésről) panaszkodott, ami nehezen gyógyult. A szoptatás növelheti a bimbók érszűkületét, mivel mechanikus serkentést okoz. A probléma kettős: az anyának fájdalmat okoz és növeli a szoptatás elégtelenségének kockázatát.

Jakobovits Antal dr.

Aneurysma spuria Behcet-kórban. Canova, C. R. és mtsai (Abteilung für Angiologie, Klinik für Herz- und Gefässchirurgie, Institut für Neuroradiologie, Medizinische Klinik, Klinik für Ohren-, Nasen-, Hals- und Gesichtschirurgie, Universitätsspital Zürich): Dtsch. Med. Wschr., 1997, *122*, 1172.

A m. Behcet a systemás vasculitisek ritka, komplex multiorgan-betegsége. 1937-ben a török dermatológus Behcet írta le. Az eredete ismeretlen. Főleg a 20–40 éves férfiakat érinti a Közel- és Távol-Keleten, de Nyugaton is előfordul nők és gyemekek között is. A gyakorisága 100 000 főre Törökországban 370, Japánban 17, Angliában 0,6, az USA-ban 0,3.

Legtöbbször orális vagy genitális fekélyeket és szemtüneteket okoz (iridocyclitis, hypopyon-iritis), de eltérések lehetnek a bőrben, az erekben, a gyomor-bél csatornában, a központi idegrendszerben és az ízületekben is. A klinikai kép gyakran igen sokszínű. A vénás rendszerben gyakoriak a thrombosisok és a phlebitisek, az arteriás szövődmények ritkábbak (aneurysmák, akut elzáródások). A kórlefolyás idült, recidiváló. Specifikus laboratóriumi paraméterei nincsenek, gyakran okoz diagnosztikai nehézségeket.

Harminckét éves férfinak 13 éve erythema nodosuma volt, 12 és 7 éve femoro-poplitealis és mély alszárvénathrombosisai lettek. Anticoagulansot szedett. Négy éve a nyaka jobboldalt hirtelen megfájdult, a hangja elfátyolosodott, nyelési nehézségei jelentkeztek, az orra erősen vérzett, majd összeesett, miután cervicalis syndromát tételezve fel egy chiropraktikus megkísérelte a nyaki gerincét mobilizálni. Ezek után került a beteg az orr-gége-klinikára.

A férfi jó általános állapotban volt. Jobboldalt miosist, ptosist és enophthalmust (Horner-syndr.) észleltek. Anaemiás. Az orrjáratai csaknem, a jobb choanaja teljesen el volt záródva. A szájpadja előboltosul gyulladásos jelek nélkül. A hypopharynx paratra-

chealis terében jobboldalt duzzanat. Az alszárak distalis részén az idült vénás elégtelenség jeleként hyperpigmentatio és dermatosclerosis. A CT meglepetésszerűen a jobb arteria carotis interna nyaki szakaszán aneurysma spuriumot mutatott.

Az aneurysma műtétét tervezték, de közben erős orrvérzés lépett fel. Az aspiratio veszélye miatt a beteget intubálták. Az elvégzett transfemoralis arteriographia az aneurysma megrepedését jelezte. A jelentős vérzésre tekintettel az aneurysmát endovascularisan iktatták ki, amely sikerrel járt, a beteg gyorsan felépült. Az aneurysma oka ismeretlen maradt. Felmerült a mycoticus aneurysma vagy a chiropraktikus okozta trauma lehetősége is.

Kilenc hónap múlva pulzáló duzzanat lépett fel a jobb alkar distalis részén, ahol korábban állandó katéter volt bekötve. Az aneurysmának bizonyult képződményt reszektálták. A szövettan nem specifikus eltéréseket talált. A laboratóriumi vizsgálatok (antinuclearis antitestek, ANCA stb.) negatív eredményeket mutattak.

Két hónap múlva a jobb lágyékában érzett a beteg lüktető duzzanatot, ahol korábban szintén katéter volt bekötve. Ez is aneurysmának mutatkozott. Mivel az aneurysma felszámolására irányuló kompressziós kísérletek sikertelenek lettek, műtétet terveztek, és az anticoagulans adagját csökkentették. Ekkor az aneurysmából embolizáció lépett fel az arteria popliteába claudicatio intermittens kíséretében. Egy hét múlva az aneurysmát reszekálták.

A szokatlan aneurysmaképződések ekkor vetették fel először a morbus Behcet gondolatát. Rákérdezésre a beteg elmondta, hogy több mint 10 éve aphthák voltak a szájában és recidiváló folliculitisek a hátán. Ezek után biztos volt a m. Behcet diagnózisa. Szem- és neurológiai jeleket nem találtak.

Nyolc hónapra a jobb lágyékában, újabb 4 hónapra a jobb arteria profunda femorisban recidivált az aneurysma. Ekkor immunsuppressiót kezdtek el cyclophosphamiddal és prednisolonnal. A következő 10 hónap alatt sem aneurysma, sem aphtha, sem thrombophlebitis nem jelentkezett.

Kollár Lajos dr.

Új ismeretek a HMG-CoA-reductase-gátlók hatásáról. Laufs, U. és mtsai (Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston und Klinik III für Innere Medizin, Universität zu Köln): Dtsch. Med. Wschr., 1997, *122*, 1255.

Az arteriosclerosis keletkezésében az egyik legfontosabb rizikótényező az emelkedett LDL-cholesterinszint. A 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoenzymA-reductase (HMG-CoA-reductase) a cholesterin-synthesis kulcsenzime. A HMG-CoA-reductase-gátlók (HCRH), pl. a simvastatin 5,4 megfigyelt év alatt 42%-kal csökkentették a koronáriás szívbetegségek letalitását. Még nem tisztázódott, hogyan hozza létre a cholesterinszint csökkenése ezt a kedvező hatást. Újabban kimutatták, hogy a vascularis endothelfunkció már egy hónapos simvastatin kezelés után is megjavul, függetlenül a cholesterinszint csökkenésétől. Mindez arra utal, hogy a HCRH a cholesterinszint leszállításán kívül közvetlen pozitív hatást gyakorol a beteg erekre.

Az orálisan adott HCRH 80–90%-a felszívódik a bélből és a májban a HMG-CoA-reductase gátlásával csökkenti a szisztémás cholesterinszintet. A simvastatin az esetek 1%-ában nemkívánatos mellékhatásokat okozhat, pl. emeli a szérum transzaminázok koncentrációját, igen ritkán rhabdomyolysist és myopathiát okozhat.

A HCRH koronáriás szívbetegségekre gyakorolt hatásának elképzelhető magyarázata lenne a plakkok visszafejlődése. De többéves sikeres kezelés után a plakkoknak csak 1–1,5%-a fejlődött vissza, amely az erek belső átmérőjében 0,01 mm változást jelent. Ez elégtelen megokolás.

Már 4-6 hónap után megfigyelhető a HCRH pozitív hatása, jóval a koronáriák érfalának 1–2 év múlva jelentkező morfológiai elváltozásai előtt. Ezen felül mind nyilvánvalóbbá válik, hogy a koszorúerek szűkületének a súlyossági foka nincs közvetlen összefüggésben az érelzáródás fellépésével. A szívinfarktushoz vezető stenosisok 78%-ában a szűkület nagysága 70%-nál kisebb. Az EKG-n Q-csipkével járó szívinfarktust okozó stenosis átlagban csak 34%-os. A nagymértékben szűkült koronária elzáródása klinikailag kevésbé drámai, mint egy kisebb plakknak a rupturája következményes thrombusképződéssel, mert a nagyfokú stenosisok mellett gyakran protektív kollaterális erek jönnek létre. A HCRH-kezelés jelentős klinikai hatása csak részben vezethető vissza az arterioscleroticus plakk regressziójára.

Kimutatták, hogy az emelkedett szérum-cholesterinszint főleg fokozott mechanikai megterheléskor a lipidgazdag plakk megrepedésével jár együtt, míg a dohányzás a koronária akut thrombosisára hajlamosít. A cholesterinszint therapiás csökkentése nemcsak az arterioscleroticus plakk újraképződését és terjedését, hanem főképpen a minőségi összetételét is befolyásolja.

Koronáriás betegekben a vizsgálatok a HCRH direkt hatásaként a szívizom átáramlásának a jelentős javulását észlelték anélkül, hogy a koszorúerek szűkületében morfológiailag felismerhető változás következett volna be. Koronáriás és ST-szakasz- süllyedéssel járó betegekben 4–6 hónapos HCRH-kezelés után számottevően gyérültek a cardialis-ischaemiás epizódok. A betegek 65%-ában megszűnt az ST-szakasz eltérése. Ezek a leletek nem magyarázhatók a koronáriastenosis regressziójával.

A HCRH nemcsak a cardiovascularis, de a cerebrovascularis szövődményeket is csökkenti. Egy felmérés szerint a pravastatin 31%-kal leszállította a szélhűdés gyakoriságát.

Az érendothelnek döntő szerepe van az atherogenesisben, mert közvetít a véráramlás mechanikai és biokémiai tulajdonságai, valamint az érfal között. Az LDL-szint csökkentése számos pozitív hatást fejt ki az érfalra, pl. megakadályozza az angiotensin-AT_1-receptorok túlszabályozását.

Az endothelfunkció egyik lényeges mediátora az antiatherogen nitrogénmonoxid (NO), amely vasodilatator, az érfalon gátolja a monocyták adhaesióját, megakadályozza a thrombocyták aggregációját, csökkenti a simaizomsejtek proliferatióját és az LDL oxidációját. A HCRH-kezelés egyik első klinikai hatása az értónus, az endotheltől függő vasomotorium megjavulása. Endothelsejt-tenyészetek kimutatták, hogy az oxidálódott LDL gátolja az endothelialis NO-synthetase-t és vele a NO antiatherogén hatását, amelyet a simvastatin vagy a lovastatin megszüntet. A simvastatin a macrophagokban mérsékli az oxi-

géngyökök termelését. A HCRH hatása független a cholesterinsynthesistől.

Kollár Lajos dr.

Endokrinológia

A növekedési hormon-kezelés hosszú távú franciaországi eredményei kis termetű gyermekek esetében: egy, a populáció egészére kiterjedő, regiszter alapján végzett vizsgálat. Coste, J. és mtsai [Dépt. de Biostatistique et d'Informatique Médicele (Faculté Cochin Université Paris V), Achard 7, Hôpital Cochin, 27 Rue du Fraubourg Saint-Jacques, 75676 Paris, Cedex 14, Franciaország]: British Medical Journal, 1997, *315,* 708.

Bár a növekedési hormon (GH) kezelést már több mint 30 éve alkalmazzák a GH-hiány miatt kialakult alacsony termet kezelésére, a terápia hosszú távú eredményeivel kapcsolatban csak kevés adat áll rendlkezésre.

A szerzők munkájukban az összes olyan kis termetű gyermek adatait feldolgozták, akiket (elsősorban GH-hiány miatt) 1973–1989 között Franciaországban hipofízisből extrahált vagy rekombináns DNS-technikával előállított GH-nal kedtek el kezelni. A vizsgálatból csak a Turner-szindrómás eseteket zárták ki, így az adatbázisba 3233 gyermek került be. Az 1993. december 31-ig terjedő időszakra vonatkozó utánkövetéses adatokat elemezték (ebben az időpontban a GH-kezelést már csak 610 gyermeknél folytatták).

A gyermekek 64%-ánál idiopátiás, 22%-ánál organikus eredetű volt a GH-hiány; 11%-nál besugárzás okozta a hormonhiányt. A kezelési séma gyakorlatilag nem változott (hetente átlagosan 0,4 IU/tskg volt, öt injekció/hét). A kezelés 4,4 ± 2,2 évig tartott. 262 gyermek a pubertás késleltetése érdekében GnRH inhibitor kezelésben is részesült.

A vizsgálat elején a testmagasság kevesebb volt, mint a normál átlag–3* a szórás (SD) értéke. A kezelés első éve alatt a változás átlagosan 0,3 SD volt; később ez folyamatosan csökkent. A kezelés végére a testmagasság 2*SD-vel maradt el a normál átlagtól. (Ez az irodalmi adatok harmadaötöde.) Az eredmények rosszabbak voltak (0,5–0,8 SD), ha a kezelést a pubertás időszakában kezdték el, vagy ha az alacsony termethez nem társult GH-hiány.

A végső testmagasság szempontjából prediktív értéke volt az alábbi tényezőknek: életkor (nem a csontkor); a szülők testmagassága; és a GH-hiány oka (az irradiáció kiváltotta hormonhiánynak volt a legrosszabb prognózisa). Nem volt összefüggés a végső testmagasság és a kezelési séma (injekciók száma, heti dózis), illetve a kezelés első évében bekövetkezett növekedés között sem. Ez utóbbi tény arra kell hogy felhívja a figyelmet, hogy a GH-kezelést nem szabad mindjárt abbahagyni, ha a terápiás válasz nem tűnik kielégítőnek.

A szerzők adataik elemzése alapján az alábbi következtetésekre jutottak, hogy az 1973–1993 közötti időszakban végzett franciaországi GH-kezelés eredményei elmaradnak a prognosztizálttól. A GH-kezelés hatására nem normalizálódik az egyéni növekedési ütem, különösen, ha még GH-hiány sincs jelen. Éppen ezért további kutatásra van szükség a GH-kezelés optimális alkalmazásához; mivel nagyon sokba kerül (egy kúra évi 80 000 frank), csak körültekintően szabad felírni a GH-t.

Hivatkozások száma: 32

Vásárhelyi Barna dr.

IDDM társulása növekedési hormont produkáló hypophysisadenomával. Otsuka, F. és mtsai (Dept. of Med. III, Okayama Univ. Med. School, 2–5–1 Shikata-cho, Okayama 700, Japan): Diabetes Care, 1997, *20,* 1838.

A növekedési hormon-secretio és a glucose-intolerantia közötti kapcsolat jól ismert és az is, hogy a növekedési hormon másodlagos diabetest tud előidézni. A japán szerzők jelen esetismertetésükben olyan diabeteses beteg kórtörténetét tárgyalják, akiben az IDDM stimulálhatta a növekedési hormon hypersecretióját hypophysis mikroadenoma révén. Kitérnek annak a pozitív feedback mechanismusnak megvilágítására is, hogy a csökkent IGF-1 szint mennyiben indukálja a növekedési hormon secretióját.

A 30 éves férfi 5 éve jelentkezett először típusos ketoacidotikus tünetekkel, ezt akkor rendezték és a beteg egyelőre nem szorult rendszeres insulinkezelésre. Az első ketoacidosis után 1 évvel és utána többször is ellenőrizték a serum növekedési hormon-szintjét, és azt ismételten magasabbnak találták (normálisan 0,46 ng/ml alatti érték). Kezdetben semmiféle jelét nem találták annak, hogy esetleges lassan növekvő hypophysis daganat is lehet a háttérben, de az emelkedett növekedési hormon-szint miatt továbbra is szoros ellenőrzés történt. A kezdettől számítva 3 év múlva derült ki a tumor. Ekkor az elvégzett endokrin vizsgálatok normálisnak bizonyultak, kivéve a növekedési hormon hypersecretióját. A műtétet insulinnal rendezett szénhidrát-anyagcserével végezték el 1994-ben. A tumor acidophil adenomának bizonyult, eltávolítása után a beteg jól volt, továbbra sem szorult fenntartó insulinra. Egy évre rá – jelen felvétele során – diabetese ismét kezelésre szorult, ezért feltehetően genitalis candidiasisa is felelős lehet. Ekkor derült ki hypothyreosisa is. A szénhidrát-anyagcserét ismét gyorsan rendezték, innen kezdve a beteg folyamatos insulinkezelésre szorult.

A beteg bentlétele során alkalom nyílott kiegészítő vizsgálatok elvégzésére is. A serum növekedési szintje minimálisan még mindig magasabb volt, az évenként ellenőrzött IGF-1 a műtét után is alacsony maradt. Amint a betegen a tartós insulinkezelést bevezették, attól kezdve az IGF-1-szint normalizálódott.

Iványi János dr.

Késői pubertást és hypogonadismust okozó folliculus stimuláló hormon β-alegység-mutációk. Layman, L. C., Lee, E.-J., Peak, D. B. és mtsai (Section of Reproductive Endocrinology and Infertility, Departments of Obstetrics and Gynecology, University of Chicago, USA): New Engl. J. Med., 1997, *337,* 607.

A szerzők 16 éves korában primer amenorrhoea, súlyos oestrogenhiányos klinikai kép miatt jelentkező leány vizsgálati eredményeit ismertetik. A folliculus stimuláló hormon (FSH) serumszintje mérhetetlenül alacsony (FSH < 0,5 mIU/ml), s gonadotropin-releasing hormonnal nem volt stimulálható. A serum oestradiol és testosteron a normál alsó határán, ill. az alatt volt, míg a luteinizáló hormon (LH) meghatározás ismételten magas értékeket adott. A TSH- és prolactinmeghatározás eredményei, továbbá az agyi

és a hyypophysis MRI normálisak voltak. A propanda és családtagjainak perifériás fehérvérsejtekből preparált DNS PCR-termékeinek (polymerase láncreakció) vizsgálatával igazolták, hogy az FSH β-alegysége 3. exonjának mind az anyai, mind az apai eredetű alléljai mutánsok voltak (vegyes heterozygotaság) (további részleteket l. az eredeti közleményben). A probanda egyszeresen heterozygota testvérei és féltestvérei, valamint szüleik egészségesek, fertilitásuk normális.

A hypophysis glycoprotein hormonjai génjeinek mutációi mai tudásunk szerint ritkán fordulnak elő. A szerzők által közölt eset megerősíti az LH és FSH ovarialis hatásainak újabb szemléletét. E szerint az FSH nemcsak a tüszőéréshez szükségeltetik, hanem a physiologiásan elsősorban LH-dependens theca-sejtekben történő androgenképződéshez, továbbá a granulosa-sejtekben aromatisatio útján történő oestrogenképződéshez is.

Tóth Miklós dr.

Éhezést és súlyvesztést kísérő neuroendokrin változások. Schwartz, M. W. és Seeley, R. J. (Department of Medicine and Psychology, University of Washington, Harborview Medical Center, and Veterans Affairs Puget Sound Health Care System, 1860 S. Columbian Way, Seattle, WA 98108. USA): N. Engl. J. Med., 1997, *336*, 1802.

A szerzők a szervezet energiahomeosztázisát biztosító rendszerekről az éhezéshez társuló adaptív neuroendokrin válaszok analízisével szerzett legújabb fiziológiai, patofiziológiai és farmakológiai ismereteket adják közre. Régóta ismeretes, hogy az elégtelen kalóriabevitel csökkenti az alapanyagcserét, megváltoztatja az energiaszolgáltató folyamatok forrását (csökkenti a glukolízist, serkenti a lipolízist és a ketogenezist) és gátolja a nagy energiaigényű reproduktív folyamatokat. Tisztázódott, hogy e változásokat az inzulin szekréciójának csökkenése és az ellenreguláló hormonok (glukagon, adrenalin és kortizol) elválasztásának fokozódása kíséri, az éhezéshez történő alkalmazkodás újabb, neuroendokrin részleteit azonban csak a közelmúlt megfigyelései tisztázták.

Zhang és mtsai 1994-ben egy új, a zsíranyagcsere szabályozásában szerepet játszó polypeptid hormont írtak le, melyet leptinnek neveztek el. A leptint az adipociták termelik, vérszintje a szervezet teljes zsírkészletével arányos. A leptin hiánya vagy a leptin-receptor rezisztenciája súlyos elhízást okoz egerekben.

A plazma leptin- szintje emberben is szorosan összefügg az elhízás mértékével, ezért ezekben a kövérekben leptinrezisztenciát feltételeznek. A plazma és a likvor leptinszintjében nemi különbözőség mutatkozik: nőké magasabb, ami relatív leptinrezisztenciát sejtet.

Woods és mtsai (1985) kimutatták, hogy az inzulin szekréciója is arányos a szervezet zsírkészletével és általános energia-egyensúlyával, átjut a vér-agy gáton (a leptinéhez hasonló transzportfolyamattal) és csökkenti a táplálék felvételét és a testsúlyt (hipoglikémát nem okozó, élettani koncentrációk esetén!).

A leptin és az inzulin a hipotalamuszban gátolja a neuropeptid Y (36 aminosav, NPY) szintézisét (n. arcuatusban) és szekrécióját (n. paraventricularisban). Mivel a NPY a táplálék felvételére serkentőleg hat és csökkenti a szimpatikus idegrendszer aktivitását, és ezáltal az energia felhasználását, elősegíti a zsírképződést és a testsúly gyors gyarapodását. A leírtak alapján az éhezési súlyveszteség visszaszerzését célzó kompenzáló mechanizmus működése a következő módon képzelhető el: éhezéskor a plazma inzulin- és leptinszintje a zsírkészlet fogyásával arányosan csökken, és ez negatív feedback mechanizmus révén serkenti a hipotalamuszban a NPY szintézisét/elválasztását s általa a táplálék felvételét. Ha elegendő mennyiségű táplálék áll rendelkezésre, annak felvétele addig folytatódik, míg a teljes energiadeficit nem korrigálódott. (Minthogy a leptin NPY-hiányos egerekben is anorexogén hatású, feltételezhető, hogy e hatásának közvetítésében a NPY mellett más mechanizmusok is részt vesznek.)

Az éhezés serkenti a mellékvesekéreg (mvk) glukokortikoid szekrécióját is, ami a perifériás szövetekből tápanyagot mobilizálva támogatja a központi idegrendszernek a zsírkészletek helyreállítását célzó tevékenységét. Mivel az éhezés csökkenti a corticotrop-releasing hormon (CRH) szintézisét és a CRH-gén expresszióját típusos esetben csak akut stressz serkenti, feltételezhető, hogy a hipotalamusz-adenohipofízis-mellékvesekéreg (HAM) tengely éhezéskori aktiválódásában nem a CRH, hanem más ACTH-secretagogok (pl. az urokortin = elsősorban az anorexiát mediáló 2 típusú CRH receptor agonista, az AVP és a NPY) játszanak szerepet. Éhezéskor a NPY a hipotalamuszban ezekkel az ACTH-secretagogokkal együtt fokozza a HAM tengely működését.

Az emelkedő glukokortikoidszint gátolja a hipotalamusz CRH-elválasztását, ugyanakkor – pozitív feedback mechanizmussal – serkenti a NPY szekrécióját s ez fenntartja a HAM tengely éhezés alatti fokozott aktivitását.

A szervezet energiahomeosztázisában a szerotonin, a CRH, az urokortin és az α-MSH ún. „katabolikus effektorok", ami azt jelenti, hogy az „anabolikus effektorokkal" (NPY és más hipotalamikus neurotranszmitterek) ellentétes módon hatva csökkentik az étvágyat, serkentik a termogenezist és ezáltal testsúlycsökkentést okoznak. Állatkísérletekben az intracerebroventricularisan adott leptin, az adrenalektomia és a túltáplálás egyaránt serkentik a CRH-gén expresszivitását, ezért feltételezhető, hogy a leptin indukálta súlyvesztésben a CRH-pályák aktiválódása is közreműködik.

Az eddig leírtaknak klinikai jelentőségük is van. Emberekben aktív súlyvesztéskor (fogyókúra idején) – a negatív energia-egyensúly miatt – a plazma leptin- és inzulinszintje kezdetben aránytalanul nagyobb mértékben csökken, mint ahogy az a redukált zsírkészletek alapján várható lenne. A kisebb testsúly fenntartását célzó táplálékfelvétel azután – az energiaegyensúly alacsonyabb szinten történő helyreállításával – a leptin és inzulin koncentrációját a zsírkészletek (de már a fogyókúrával csökkentett!) nagyságával arányossá teszi, visszaállítva a köztük lévő egyensúlyi állapotot. A leptin adása tehát gyengítheti a súlyveszteséget kísérő neuroendokrin válaszokat és jótékony lehet a kisebb testsúly fenntartásában is. E feltételezés azonban a klinikai gyakorlatban még megerősítésre szorul.

Rágcsálókban leptinnel korai pubertást lehetett kiváltani, ezért feltéte-

lezik, hogy a leptin hiánya hozzájárulhat a sovány atlétanők, ill. anorexia nervosások menzes-zavarának kifejlődéséhez is.

Kontrollálatlan inzulindependens diabetes mellitus is okozhat az éhezéshez és a genetikailag determinált leptinhiányos (egerekben) állapothoz hasonló jelenségeket: hiperfágiát, hipogonadizmust, a hipotalamuszban a szimpatikus aktivitás csökkenését, a NPY szintézisének fokozódását, továbbá plazma leptinszintjének csökkenését. Az inzulin- és leptinhiányos állapot között lényeges különbség van, mert amíg inzulin hiányában az elfogyasztott kalória nem tud zsír formájában elraktározódni (csökkent lipoprotein-lipáz aktivitás és fokozott lipolízis miatt), addig a leptin hiánya hiperinzulinizmussal és elhízással jár együtt. Interakciót mutattak ki a glukokortikoidok és a leptin hatása között is: a glukokortikoidok modulálják a leptin központi idegrendszeri hatását, és így szerzett leptin-rezisztenciát okoznak. A glukokortikoidok excesszusa – a NPY serkentésével és a CRH gátlásával – elhízást, hiányuk – a NPY és a CRH ellentétes irányú változása miatt – étvágytalanságot és lesoványodást eredményez. Elképzelhető, hogy ez a mechanizmus felelős a glukokortikoidok túltermelődését kísérő jellegzetes elhízásért, illetve hiányuknál a lesoványodásért.

A leírtak alapján úgy tűnik, hogy a leptinnek (és az inzulinnak) elsődleges élettani szerepe az éhezés súlyos következményei elleni védekezés, mégpedig oly módon, hogy a testsúly szabályozásában szerepet játszó hipotalamikus „anabolikus és katabolikus effektorok" közti egyensúlyi állapotot megváltoztatják (az anabolikus effektorok hatását fokozzák). Feltételezhető, hogy az obesitas kialakulásában csupán prediszponáló és nem elsődleges szerepük van.

Laczi Ferenc dr.

Jódozott repceolaj alkalmazása az endémiás golyva eradikációjára. Ingenbleek, Y., Jung, L., Férard, G. és mtsai (Laboratoire de Nutrition, Université Louis Pasteur, Strasbourg, 74 Route du Rhin, 67401 Illkirch. Franciaország [Prof. Dr. Y. Ingenbleek]): Lancet, 1997, *350*, 1542.

Az emberiség 20%-a, kb. egymilliárd ember él jódhiányos területen. Azokon a helyeken, elsősorban a fejlődő országokban, ahol a jódhiány közepes vagy súlyos, az endémiás golyva és az endémiás cretenismus ma is népegészségügyi probléma.

A fejlett országoktól eltérően a fejlődő országokban a szegénység, az elszigelt kis közösségek, nomád életmód mind akadálya a napi rendszerességgel, például jódozott só formájában történő jódbevitelnek. Ezeken a helyeken a WHO által támogatott programok során az évente egy alkalommal szájon át adott jódozott olaj alkalmazása a célravezető. Az olaj (Lipiodol) 1 ml-e, amely a mákból kivont olaj jódozásával készül, 486 mg jódot tartalmaz. A Lipiodolban a jód a többszörösen telítetlen zsírsavak telítetlen kötéseihez kapcsolódik. Kiterjedt alkalmazását gátolja, hogy drága, főleg a mák termesztésének szigorú hatósági kontrollja miatt.

Ebben a tanulmányban egy lehetséges alternatíváról, a jódozott repceolaj (Brassiodol) alkalmazásáról számolnak be, mely olcsóbb és legalább olyan effektív, mint a Lipiodol. Egy ml Brassiodol 376 mg jódot tartalmaz. A két készítmény összehasonlítását Afrikában, a Szenegáltól Angoláig terjedő terület két településén végezték, ahol a golyva-gyakoriság 70%, a cretenismus 1–2%, a vizeletben 23 µg/l a jód ürítés. A készítmény adása előtt, majd az egyszeri alkalmazást követően (Lipiodol 1,5 ml, 729 mg jód vagy Brassiodol 2 ml, 752 mg jód) az 5., 30., 90., 180. és 360. napon végezték el a jódürítés, pajzsmirigynagyság, TSH, FT_4, FT_3 szint vizsgálatát. Az I. és II. nagyságú golyvák a 90. napra mindkét csoportban megkisebbedtek, a 360. napon Brassiodol után kissé ismét megduzzadtak., Lipiodol után eredeti nagyságukra nőttek vissza. A III. nagyságú golyvák nem kisebbedtek meg. A kezelés előtt kissé emelkedett TSH értékek a 30. napra normalizálódtak, majd a 180. napra ismét emelkedni kezdtek. A vizelettel az első 24 órában a bevitt jód 66%-a (Lipiodol), ill. 49%-a (Brassiodol) ürült ki. Ezt követően a jódürítés a 180. napig megfelelő jódellátottságra utalt, a 360. napon enyhe jódhiánynak felelt meg. Wolff–Chaikoff-effektus nem fordult elő. Mindkét készítményt jól tolerálták.

Az eredmények azt bizonyítják, hogy a bevitt jód 35–50%-a a jódozott zsírsavakból fokozatosan szabadul fel. A repceolaj hatása tartósabb, költsége kisebb volt (egy kezelés/év esetén 20 USA cent betegenként). Különösen fontos az érintett területeken élő serdülő lányok és fiatal nők kezelése. A javasolt adag 1 ml évente egyszer.

Nagy Endre dr.

Az elsődleges hyperparathyreosis standardizált terápiás irányelveinek eredményei. Funke, M. és mtsai (Klin. f. Allgemeinchir. der Philipps-Univ., Baldingerstr. D-35033 Marburg, Deutschland): Dtsch. Med. Wschr., 1997, *122*, 1475.

Az elsődleges hyperparathyreosist napjainkban egyre gyakrabban diagnosztizálják, a betegség a diabetes mellitus, az ovarialis dysfunctiók és a pajzsmirigybetegségek után következik gyakoriságban az endokrin anyagcsere-betegségek sorában. A serum calciumszintjének rendszeressé váló meghatározása nagyban elősegítette a helyes diagnosis megközelítését.

A marburgi szerzőcsoport az elmúlt 10 évben 478 beteget operált meg elsődleges hyperparathyreosis miatt, ez a szám imponálóan nagy és alkalmas számos szempont és irányelv megtárgyalására is. A műtétek során 76,5%-ban solitaer adenomát távolítottak el, több mellékpajzsmirigyre kiterjedő hyperplasiát 15,9%-ban találtak, carcinomának 4 eset (0,8%) bizonyult. Húsz beteg tartozott a multiplex endokrin neoplasia (MEN) tünetcsoportba.

A betegek felvételekor 83,7%-nak voltak típusos panaszai (veseköves, csontfájdalom, ulcusos megnyilvánulások, pancreatitis), 16,3%-ban nem voltak jellegzetes symptomák. A diagnosztikus segítséget nyújtó serum calciumszint 90,8%-ban volt 2,6 mmol/l érték feletti, a 80 pg/ml érték feletti parathormon-koncentráció 80,8%-ban volt kórjelző. A serum phosphat-tükör jóval kisebb arányban (37,4%) utalt a mellékpajzsmirigy megbetegedésére.

A műtét előtti lokalizáció szempontjából a sonographia bizonyult leghasznosabbnak (57%-ban), a szelektív angiographia hatásfoka jóval kisebb volt (16,6%).

478 betegen összesen 485 műtét történt kétoldali nyaki feltárással azért, hogy mind a 4 mellékpajzsmirigy láthatóvá váljék. Hatvannégy

esetben eredménytelen műtét miatt, a tartósan magas serum calciumszint figyelembevételével reoperatio történt. A műtét utáni akut szakban 4 beteg halt meg (0,8%) card. decomp., agyi infarctus, nekrotizáló pancreatitis septicus formája és mesenterialis infarctus miatt. A műtét utáni átlagosan 4,8 éves megfigyelési idő alatt 41 további beteget veszítettek el, többségüket myocard. infarctus és card. elégtelenség következtében. A műtét után 6 betegnek maradt vissza nerv. laryng. recurrens paresise, másik 4 beteg szorult tartós calcium-pótlásra.

Iványi János dr.

Radioaktív jóddal kezelt hyperthyreosis betegek kezelés utáni mortalitása. – Franklyn, J. A. (Dept. of Med., Univ. of Birmingham, Queen Elizabeth Hosp., Edgbaston, Birmingham B15 2TH, United Kingdom): N. Engl. J. Med., 1998, *338*, 712–718.

A hyperthyreosis különböző szervrendszereket érinthet, kezelés után azonban a károsodások visszafejlődhetnek. Olyan közlések azonban ritkák, amelyek kezelt hyperthyreosisos betegek további sorsára, mortalitására vonatkoznak. Az angol szerzőcsoport 40 éven át követte Anglia és Wales West Midland-i régiójából azoknak a betegeknek a sorsát, akik legalább 1 alkalommal radiojód kezelésben részesültek. A vizsgálatokat 1996-ban zárták le. Összesen 7209 beteg sorsát tudták végigkísérni és mortalitásukat összehasonlítani ugyanezen terület korban és nemben illesztett nem hyperthyreosisos angliai betegei hasonló adataival. A radiojód kezelés következtében kialakult hypothyreosissal kapcsolatos felmérések hiányosak, annyi azonban megállapítható, hogy 16 év alatt 1623 betegnek mintegy felében alakult ki hypothyreosis és 710 nőbeteg haláláért a hypothyreosis okozta érrendszeri károsodások felelősek.

A radioaktív jód kezelésben részesültek túlnyomó többsége (80% felett) nő volt, a kezelésbe vétel során átlagos életkoruk 56–58 év volt. A mortalitás megítélésében az ún. standardizált mortalitási arány kifejezést használták, ez alatt az észlelt és a várt halálozási hányadost értették.

Összesen 105 028 személy-év nyomonkövetése során a 7209 betegnek fele (3611) halt meg, a várt a halálozás 3186 lett volna, így a standardizált halálozási arány 1,1-nek bizonyult. Az elhaltak aránya 13%-kal volt magasabb, mint az illesztett angliai lakosságé. Ez a magasabb halálozási arány megfelel amerikai és svédországi eredményeknek. A mortalitást illetően külön vették az endokrin okból, a keringési rendszer betegségeiből, a cerebrovascularis betegségekből, az egyéb keringési okokból, a balesetekből és mérgezésekből, valamint a fracturákból származó halálozásokat. A feldolgozás során számításba vették, hogy a radiojód kezelés után 1 éven belül, 2–9 év, 10–19 év és 20 év nyomon követés után hogy alakult a fenti okokból bekövetkezett halálozás. Azt is feltüntették, hogy a kezelés időpontjában a betegek hány évesek voltak (50 évnél fiatalabbak, 55–59 év, 60–69 év közöttiek és 70 éven felüliek). A 40 éves megfigyelési idő alatt nem volt egységes döntés a radioaktív jódkezelés dózisáról, ezért a szerzőcsoport azt is megvizsgálta, hogy a terápiás adag szempontjából 3 csoportra osztott beteganyagból hogyan alakult a halálozás (<220 Mbq-nál, 221–480 Mbq között, valamint >481 Mbq feletti és zömmel egyszeri dózisnál).

Az eredmények értékelése alapján a pajzsmirigy betegség okozta halálozás standard mortalitási aránya 24,8 volt, a cardiovascularis betegségekben elhaltak aránya 1,2, ezeken belül a reumás eredetű szívbetegségeké 3,2, a hypertonia következtében elhaltaké 2,1, a cerebrovascularis betegségeké 1,4, a balesetek és mérgezésekben elhaltak aránya 1,6, és végül a femur fracturák következtében elhaltaké 1,9. Ez utóbbi csoport halálozási aránya annyiban tért el az előzőektől, hogy a terápiától számítva az évek múltával fokozódott, a kezdetben is idősebb betegeken volt nagyobb arányú. Az említetteken kívül rákbetegség, a légző- és emésztőrendszer betegségeiben elhaltak aránya nem volt magasabb, mint a kontrollként szolgáló populációé. A jódterápiát követő első éven belül volt magasabb a halálozás, a fracturák kivételével mindegyik betegségcsoportban csökkenő tendenciát lehetett megfigyelni ezután. A bevitt radiojód dózisával arányosan növekedett a halálozás valamennyi vizsgált csoportban.

Iványi János dr.

Cushing-syndroma életveszélyes infekciós szövődményekkel. Kloehn, S. és mtsai (Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Institut für Pathologie und Pathologische Anatomie und Klinik für Allgemeine und Thoraxchirurgie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel): Dtsch. Med. Wschr., 1997, *122*, 1547.

Ötvennégy éves férfi jobb arcfélphlegmonéval került az orr-fül-gége klinikára, ahol azt feltárták. Hat nap múlva jobb felső szemhéja beolvadt és a szaruhártya átfúródott. A szemklinikán keratoplasztikát végeztek és antibiotikumokat adtak. Két hét múlva a beteget nyugalmi légszomj miatt kellett a belklinikára áthelyezni.

Az anamnézisben hypertonia, szívelégtelenség, 10 éves diabetes mell., másfél éve bagatell sérülés után combcsonttörés, majd elhúzódó drótinfekció szerepel.

A súlyos, lázas (38,9 °C) betegen szívelégtelenséget (cyanosis, bokaoedema, dyspnoe), jobb oldali pneumoniát és cushingoid habitust találtak, pergamen bőrrel és számos ecchymosissal. A klinikai-kémiai paraméterei akut gyulladásnak feleltek meg.

A további diagnosztikai lépéseket, főleg az endokrinológiai vizsgálatokat a beteg súlyosbodó állapota miatt el kellett halasztani. Az intenzív osztályon gépi lélegeztetést alkalmaztak. A szívműködés furosemid, digoxin és dopamin mellett egy nap alatt stabilizálódott, de a légzés tovább romlott. A feltételezett gombás pneumonia miatt az antibiotikumok mellé antimycoticumokat is adtak. Később kimutatták a Candida albicans elleni titeremelkedést. A beteget csak 28 nap után lehetett extubálni.

Az endokrinológiai vizsgálatok mellékvese eredetű kóros hypercortisolismust derítettek ki. A CT 3 cm-es mellékvesetumort jelzett baloldalt, amelyet műtéttel eltávolítottak. A szövettan mellékvesekéreg-adenomát igazolt.

A beteg a műtétet követő 24. nap gyógyult keratoplasztikával panaszmentesen távozott.

Cushing-syndromában a cortisol okozta immunsuppressio ma már ritkán vált ki infekciós szövődményt, mert azt korábban felismerjük és kezeljük, de – mint a példa mutatja – súlyos és elhúzódó fertőzéskor kóros hypercortisolismusra is kell gondolni. A glü-

kokortikoidok több oldalról is befolyásolják az immunrendszert. Módosítják a gyulladásos mediátorokat, a leukocyták mennyiségét és működését. Az arachidonsav-anyagcsere útján csökkentik a gyulladásos reakciót. Még ma is átlag 4 év telik el a Cushing-syndroma első tüneteinek a megjelenése és a diagnózis felállítása között.

A közleményt négy színes fénykép teszi szemléletessé.

Kollár Lajos dr.

Autoimmun polyglandularis syndroma 1. típusában észlelt genitoanalis condyloma acuminatum, mucocutan candidiasis, vitiligo, keratopathia és primer hypoparathyreosis. Oblinger, E. és mtsai (Abteilung Dermatologie der Universität Ulm und Augenheilkunde des Bundeswehrkrankenhauses Ulm): Dtsch. Med. Wschr., 1997, *122*, 1382.

A szerzők egy 21 éves, a perianalis-perinealis régióban 6 hónapja növekvő szemölcsök miatt bőrgyógyászati osztályra felvett nő kórtörténetét ismertetik. A beteg hypoparathyreosisa, valamint recidiváló orális, genitalis és körömgombásodása 6 éves kora óta ismert. A laboratóriumi leletekből az alábbi kórosak emelendők ki: alacsony se. calcium (1,6 mmol/l), parathormon (7,7 ng/l) és 25-OH-cholecalciferol (normális 1,25-OH-chole-calciferol), magas se. phosphat (2,3 mmol/l). Az iv. Synacthen adását követően mért se. cortisolszint alapján primer hypadrenia kizárható volt. A microsoma-, thyreoglobulin-, TSH-receptor-, simaizom-, vázizom-, gyomor parietalis sejt-, intrinsic factor-, pancreas-acinus-epithel-, pancreas-vezeték-, endomysium-, actin-, pancreas szigetsejt-, mellékvese-, valamint pajzsmirigyellenes antitestek (MAK, TRAK, THYRAK) meghatározása negatív eredményt adott. A torokváladékból és a székletmintákból ismételten Candida albicans tenyészett ki. A fentieken túlmenően a szerzők kétoldali súlyos látáscsökkenéshez vezető keratitist és cataractát, valamint vírusnegatív hepatitist találtak.

Végül a szerzők felsorolják az 1. típusú polyglandularis autoimmun endocrin syndroma legfontosabb jellemzőit: autosomalis recessiv öröklésmenet, az első két életévtizedben, ritkán később jelentkező fő manifestatiók (primer hypoparathyreosis – 79%, mellékvesekéreg-elégtelenség – 72%, mucocutan candidiasis – 60%; közülük kettő jelenléte elegendő a diagnosis felállításához), valamint a ritkábban jelentkező egyéb részjelenségek (gonadelégtelenség, vitiligo, fogzománc-dystrophia, keratopathia, anaemia perniciosa, insulindependens diabetes mellitus, autoimmun hepatitis, malabsorptio).

Tóth Miklós dr.

Gastroenterologia

A gyomor aciditása időskorban. Hurwitz, A. és mtsai (Kansas Medical Center, Kansas City, USA): JAMA, 1997, *278*, 659.

Régóta szerepel tankönyvekben, hogy a gyomor aciditása az életkorral fokozatosan csökken. Azonban néhány tanulmány ezt cáfolja és szerzők sem találtak az irodalomban meggyőző adatokat. 258 önkéntes 65 év feletti jelentkezőnél végeztek noninvazív vizsgálatot a gyomor aciditásának meghatározására. Az ötvenes évek óta ismert metodikát alkalmazták: kinin és rezin ioncserő gyanta oldatát állították össze. 3,5-nél alacsonyabb gyomor pH-nál a kinin felszabadul és kiválasztódik a vizeletben. Egyúttal RIA módszerrel megmérték a szérum pepsinogen I és pepsinogen II arányát. 2,9 alatti értéknél krónikus gastritist állapítottak meg. Reggel éhgyomorra 120 ml vízben oldott kininrezin elfogyasztása után két óra múlva a vizelet kinintartalmát fluorimetriás eljárással határozták meg. A gyomor pH-t radiotelemetriás kapszula beadásával is megállapították 31 betegnél és ezzel hitelesítették a kinin-rezin eljárást. Glukóz hidrogénkilégzési teszttel állapították meg a vékonybél bakteriális kontaminációját, vizsgálva az achlorhydriával való együttes fennállást. A statisztikai analízis során a kóros serum pepsinogen arány és kininürítés értékeit az életkorral összefüggésben csoportokra bontották, varianciaanalízist és szignifikanciavizsgálatot végeztek.

248 beteg adatait értékelték végül, akik közül 208 (84%) ürített 90 µg-nál több kinint a vizeletben. 31 hypacid és 40 normacid betegnél ismételten elvégezték a vizsgálatokat. Közülük 35 normacidból 7 mutatakozott hypacidnak, 31 hypacidból 9 bizonyult normacidnak. A két vizsgálat összesítése alapján 67% normacid, 22% intermittáló aciditású és 11% hypacid volt. A pH telemetria alapján a kininrezin teszt érzékenysége 81%. Atrophiás gastritisre jellemző serum pepsinogen arány a hypacid betegek 44%-ában, a normacid betegek 5%-ában volt. Az életkor előrehaladásával statisztikai összefüggést nem tudtak kimutatni sem a kinin-rezin, sem a serum pepsinogen teszttel. Kóros hidrogén-kilégzési teszt csak 4 betegnél volt, akiknél az előbbi két teszt normális értéket mutatott. Ezért e módszert csak 138 betegnél végezték el.

Szerzők vizsgálata cáfolni látszik a monográfiákban szereplő gyakori hivatkozást régi tanulmányokra, amelyek az életkor előrehaladtával a parietális sejtek funkciócsökkenését és ennek megfelelő csökkent savelválasztást állapították meg. Saját, megismételt vizsgálataik során egyértelmű achlorhydria csak a vizsgálati személyek 11%-ánál mondható ki és ez nem különbözik a fiatalkorban észlelt achlorhydria százalékos arányától. Az atrophiás gastritis fennállását egyes országokban (skandináv országok, Ausztrália) igen magasra teszik, míg szerzők ezt csak 9%-ban találták 65 év feletti populációban. A magyarázat egyes kórképek területi eloszlásának különbözősége is lehet, de ennek ellenére szerzők véleménye szerint sem a gyomor aciditása, sem a vékonybél bakteriális kontaminációja nem életkorfüggő.

Székely György dr.

Peptikus fekély megelőzése NSAID szedőknél terápia megkezdése előtti Helicobacter pylori eradikációval – randomizált tanulmány. Chan, F. K. L. és mtsai (University of Hongkong): Lancet, 1977, *350*, 975.

Non-steroid gyulladásgátlót (NSAID) szedő betegeknél a peptikus fekély kialakulásának rizikója 4–5-szörös. A fekély a gyógyszerszedés első heteiben is kifejlődik, főleg ismételt kezelésnél. A fekélyek 60%-a tünetek nélkül alakul ki. Kimutatták a misoprostol, a H2-blockolók és protonpumpa-

gátlók preventív hatását, ám e kezelések (mivel folyamatosan kell a gyógyszereket az NSAID-el együtt szedni) igen drágák. E betegek 50%-ában mutatták ki Helicobacter pylori jelenlétét. Ennek kóroki szerepéről még megoszlanak a vélemények. Szerzők célja az volt, hogy NSAID szedés előtti Helicobacter eradikációt végezve a peptikus fekély kialakulásának rizikóját vizsgálják.

Hongkong háziorvosaitól és egyeteméről származó mozgásszervi betegeket vizsgáltak, akiknél NSAID szedés indikációja állott fenn. Kizárták az ulcerogen, vagy fekélyellenes gyógyszerszedőket, akiknél fekélyműtét volt az anamnézisben, vagy vesekárosodásuk volt. 202 betegből 109 beteg került bele a randomizált vizsgálatba (a kimaradottak közül 91-en voltak Helicobacter-negatívak, 2 betegnél fekély volt). Az endoscopiát és a szövettani vizsgálatokat 1–1 szakember végezte. H. pylori pozitivitást a rapid urease teszt és a pozitív szövettan alapján állapították meg. Az NSAID napi 3 × 250 mg naproxen volt, amely előtt a betegek felénél hármas antihelicobacter kombinációt (120 mg bizmutsubcitrát, 500 mg tetracyclin, 400 mg metronidazol) alkalmaztak. Fájdalomcsillapításra a betegek paracetamolt vagy naproxen plusz dózist vehettek be. Ellenőrizték a vérképet, vesefunkciót, valamint nyolc hét múlva ismételt gastroscopiát végeztek histologiával. Az endoscopos és patológus nem tudta, mely betegek kaptak Helicobacter elleni kezelést. A beteg gyomorpanaszai, vagy vérzésre utaló jelek esetén az endoscopia korábban történt. Az eredményeket statisztikailag három féle teszttel (Fischer, Pearson, Mann–Whitney) és szignifikancia vizsgálattal értékelték. A 92 beteget két randomizált csoportba osztották, életkor, nem, dohányzási és alkohol fogyasztási szokásaik alapján. A Helicobacter kezelést kapott 45 betegnél több gyomorerosio és kísérő betegség volt észlelhető, de ez a különbség nem volt szignifikáns.

Eredmények: 40 betegnél volt sikeres a Helicobacter eradikáció (90%), míg a másik csoportban minden beteg Helicobacter-pozitív maradt. Ez utóbbi csoportban nyolc hét múlva 12 betegnél alakult ki fekély, míg a Helicobacter-ellenes kezelést kapottak között csak háromnál mutatták ki (26% versus 7%). A fekélyek mérete 5–10 mm között volt, hét betegnél egynél több fekélyt találtak. A csak naproxent szedett csoportban 12 fekély közül ötöt nyolc hétnél korábban észleltek a fellépett fájdalom, egyet vérzés miatt. A hármas kombinációval kezelt csoportban kialakult három fekélybeteg közül kettőnél Helicobacter-pozitivitás még fennállott, egynél a hármas kezelést meg kellett intolerancia miatt szakítani. Az észlelt erosiók előfordulása szempontjából nem volt szignifikáns különbség a két csoport között. A 15 ulcusos beteg közül 11 (73%) volt idősebb 60 évesnél. Ellenőrizve a gyógyszerszedést, még 8 beteget zártak ki a statisztikai analízisből. Ezt követően összehasonlítva a két csoportot, a szignifikáns különbség továbbra is fennállott a fekélybetegség kialakulása szempontjából.

A megbeszélésben szerzők utalnak a sok ellentmondó NSAID–Helicobacter prevalencia tanulmányra, amelyek alapján még nem alakult ki egységes protokoll az előzetes Helicobacter eradikációról. A Helicobacter etiológiai szerepe ugyan még nem bizonyítható NSAID fekélyben, azonban eredményeik alapján mégis feltétlenül szükségesnek gondolják a gyógyszerszedést megelőző eradikációt.

Székely György dr.

Computertomographia vezérelte gastrostomia, jejunosztomia és gastrojejunostomia. Seitz, J. és mtsai (Inst. für Röntgendiagnostik und Klinik für Innere Medizin, Universität Regensburg): DMW, 1997, *122*, 1337.

Az orvostudomány előrehaladásának folyamatában a kuratív beavatkozások fejlődését követi az új palliatív metodikák bevezetésére való törekvés is. A cél mindig az, hogy a palliatio kockázata minél elenyészőbb legyen, hiszen nem a gyógyulást szolgálja, csak a betegség elviselhetőségét segíti, a hátralévő élet minőségét javítja meg.

Ezért váltotta fel a *Gauderer* és *Ponsky* által 1980-ban leírt perkután endoszkópos gastrostomia (PEG) a sebészi gastrostomiát. Bizonyos esetekben (nagy bal májlebeny, colon interpositus, előrement gyomor műtétek [Billroth I. és II. csonkolás, total gastrectomia]) azonban a PEG ellenjavallt, másokban viszont (sztenotizáló, ill. teljes elzáródást okozó pharynx-, hypopharynx-, ill. nyelőcsődaganatok, neurológiai betegségek (Creutzfeldt–Jakob-kór, koponyatrauma, Alzheimer kór stb.) az endoszkópos beavatkozás nem kivitelezhető.

Seitz és mtsai egy biztonságos CT irányította gastro-, jejuno-, gastrojejunostomiás metodikát ismertetnek, melynek segítségével a táplálás biztonságosan megoldható és az endoszkópos procedúra helyettesíthető. Nem egészen 4 év alatt 50 CT-vezérelt gastrostomiát és 8 gastroenterostomiát készítettek az 51 férfi és 7 nőbetegben (átl. életkoruk 56 ± 6 év [32–79]).

A beavatkozás javallata 57 esetben a megfelelő enteralis táplálás biztosítása, 1-ben pedig egy inoperábilis, peritonealis carcinomatosis okozta vékonybélileus megoldása volt.

A CT-vel történő lokalizáció szükségessé tesz transnasalisan bevezetett 8 F-es tápszondán történő levegőbefúvást a gyomorba, ill. a vékonybélbe. Ez 50 esetben volt sikeres, a többieknél vezetődrót és 5 F-es katéter segítségével, ill. CT irányította direkt punkcióval juttatták be a lokalizációhoz szükséges levegőt.

Az eljárás lényege, hogy insufflatio után CT-vel lokalizálják a pungálandó gyomrot, és trokárként működő punkciós tűvel behatolnak a lumenbe, a CT irányítása segítségével. Egy T-horgony set-tel a szerv ventralis falát a hasfalhoz közelítik, majd rögzítik. Bevezetik a vezetődrótot, és a trokár eltávolítása után, ennek irányításával bejuttatják a szilikon-ballonszondát, a ballont kontrasztanyaggal feltöltik és a bőr felszínéhez is fixálják a szondát.

Technikai nehézséget nem tapasztaltak. 3 esetben intravénás szedációra volt szükség. A beavatkozással összefüggő szövődmény nem fordult elő, 3 betegben enyhe bőrinfekció lépett fel a punkció helyén. Szerzők a CT vezérelte gastro-, gastroenterosztomiát egyszerű, biztonságos, minimálisan invazív eljárásnak tartják, véleményükkel a referens is egyetért.

Farkas Iván dr.

Eosinophilia és emésztőcsatorna. Az eosinophil gastroenteritis és differenciáldiagnózisa. Dorlars, D. és mtsai (Medizinische Klinik, Städtische Kliniken Kassel und Medizinische

Klinik, Klinikum der Stadt Ludwigshafen): Dtsch. Med. Wschr., 1997, *122*, 1353.

A vér-eosinophiliával járó sokféle betegség egyik ritka alakja az eosinophil gastroenteritis (EG). Leggyakoribb a 3–6. évtizedben, de gyermekkorban is előfordul. Kritériumai: gastrointestinalis tünetek, eosinophil sejtekből álló beszűrődés kimutatása az emésztőcsatorna valamelyik szakaszában, vér-eosinophila és más extraintestinalis betegség kizárása.

Az aetiopathogenesise alig ismert. Valószínűleg különböző kórképek közös végső szakasza. Az emésztőcsatorna valamelyik szakaszának a falában eosinophil „major basic protein", eosinophil peroxidase, eosinophil kationos protein és „eosinophil-derived neurotoxin", amelyek pl. az asthmások tüdőkárosodásában is szerepelnek. Még nem tudjuk, mi aktiválja az eosinophileket.

Makroszkóposan az EG nyálkahártyája eldurvult, piros. Gyakran látunk erosiókat és fekélyeket.

A nyelőcső csak ritkán beteg, fájdalmas és nehezített nyeléssel járó szűkülettel jár. A gyomorban a gyakorisága 70, a colonban 15%. Gyakran colitis ulcerosát kórisméznek. Néha a májban, az epehólyagban és az epeutakban találjuk. Gyulladásos duodenalis és pancreasjárat stenosist okozhat.

Az EG-t aszerint osztályozzák, hogy az eosinophilek a bélfal melyik rétegét infiltrálják. Gyakori, hogy több falréteg is károsodott. Az esetek felében a mucosa, ill. a submucosa a beteg, amely kólikás fájdalmak, szédülés, hányinger, hasmenés, malabsorptio képében nyilvánul meg. E betegek között gyakori az allergiás diathesis, ételallergia. Gyermeknél írtak le tehéntej után erosiv gastritist vérhányással és eosinophil beszűrődéssel.

Az EG „muscularis" típusa többnyire szegmentális és a mély gyulladásos beszűrődés gyakran stenosishoz vezet. Néha akut has lép fel ileus vagy perforatio alakjában. A „serosa" és a „subserosa" típus ritka, a vér-eosinophilia a legtöbbször kifejezett és majdnem mindig eosinophil ascites kíséri.

Perifériás eosinophilia csak a betegek 80%-ában mutatható ki. A negatív endoszkópos lelet nem zárja ki a mélyben ülő folyamatot.

Az EG legfontosabb differenciáldiagnosztikája: Az allergiás eosinophil gastroenteritis tünetei csak egyesekben jelentkeznek meghatározott gyógyszerek vagy ételek után, amelyek megismételhetők.

A rossz prognózisú hypereosinophil syndroma (HES) az eosinophil granulocyták túltermelése a csontvelőben. Visszatérő vér-eosinophiliát észlelünk több szerv működészavarával, főleg férfiakban. A parasitosisban az eosinophilia a szöveti migráció jele. Az eosinophil myalgia-syndroma L-tryptophan bevétele után lép fel. Perifériás eosinophilia mellett myalgiát találunk, esetleg több szerv károsodásával.

Az eosinophil gastroenteritist csak tünetek, pl. hasfájás, stenosis, ascites esetén kezeljük. A spontán remisszió ritka. A szigorú étrend és az allergének kerülése csak néha eredményes átmenetileg. A gyógyszere a kortikoid. Reggelenként 20–40 mg/d prednison, amelyet 1–2 hét után csökkentünk. Alternatív megoldásként ketotifen vagy cromoglycinsav mastocyta-stabilizátor adható. Egyéves kezelés után több betegnél nem találtak eosinophil beszűrődést.

Az EG hetekig-évtizedekig elhúzódó, subokban visszatérő betegség. A prognózisát a szövődmények határozzák meg: stenosis, ileus, perforatio. Tumorra nem hajlamosít.

Kollár Lajos dr.

Súlyos hasmenéssel járó eosinophil gastroenteritis tüneti kezelése somatostatin-analóg octreotiddel (sandostatin). Rausch, T. és mtsai (Abteilung für Gastroenterologie, Pathologisches Institut, Kantonsspital Liestal. Medizinische Universitätspoliklinik, Kantonsspital Basel): Schweiz. Med. Wochenschr., 1997, *127*, (Suppl. 89), 9S.

Az eosinophil gastroenteritis ritka betegség. Eddig 250 esetet közöltek. A gyomor-bél csatorna bármely részében a különböző falrétegekben eosinophil beszűrődések jönnek létre, hasi fájdalmak, hasmenés, hányás és émelygés kíséretében. A bélfal megvastagodása elzáródáshoz vezethet. Sok betegnél hypereosinophiliát találunk. A betegség oka még teljesen nem tisztázott, hypersensitiv reakciónak vélik.

A szerzők 44 éves férfi esetét közlik, aki 3 nap óta napi 20-szor ürít vizes székletet, émelygéssel, hányással és hasi görcsökkel. Tizennyolc nappal korábban epididymitis miatt tetraciklint szedett. Az anamnézisében munkahelyi aethanol, methanol és methylenchlorid expositio szerepel. Régebben phenoxybutazonra kialakult ekcémája volt.

A felvételkor a beteg láztalan, kiszáradt, vérnyomása 100/60 Hgmm, a szérum kreatinin 200 mikrom/l. A székletében eosinophil leukocytákat találtak, de a parazitológiai és a bakteriológiai vizsgálatok eredménye negatív.

Az eosophago-gastro-bulbo-duodenoscopia súlyos erosiv bulbitist és duodenitist igazolt. A distalis nyelőcsőből, gyomorból és duodenumból vett biopsia a mucosa eosinophil beszűrődését észlelte, legkifejezettebben a nyombélben. Colonoscopia: Az egész colon mucosája vizenyősen duzzadt és piros. A diagnózis: Eosinophil gastroenteritis profúz hasmenéssel.

Therapia: Parenteralis folyadékpótlás. Az erosiv bulbitis és duodenitis miatt ranitidint adtak, amely megszüntette a hasi görcsöket és az émelygést. Mivel a loperamidhydrochlorid a hasmenést nem enyhítette, a szerzők az eosinophil gastroenteritis corticosteroid standard kezelésétől eltérően – szekretoros hasmenéses betegeken szerzett saját kedvező tapasztalatuk és irodalmi adatok alapján – somatostatin-analóg octreotid therapiát vezettek be, 2 × 50 mikrog/d adagban s. c.

Kezdetben a beteg állapota nem változott, de az adag felemelése 2 × 100 mikrog/d-re azonnal csökkentette a hasmenést. A 9. nap a beteg már teljesen panasz- és tünetmentes. A visszaesés megelőzése végett a normális széklet ellenére még két hétig prednisont adtak. Az egy év múlva elvégzett labor-kémiai és szövettani vizsgálatok nem utaltak recidívára.

Kollár Lajos dr.

Endoscopia

Colonoscopia sedatio nélkül. Cateldo, A. (Honvéd Kórház Dayton Ohio): Dis. Col. Rect., 1996, *39*, 257.

Cél és módszer: Egy sebész által elvégzett 258 éber, sedatio nélküli colonoscopia összesítése egy 18 hónapos periódus során. A coecumot 250 alkalommal érték el. A beteg nemét, comorbid állapotait, a sedatio alkalmazásának, illetve elkerülésének okát, elégedettségét egy 0–3-ig tartó fájdalomskálán, az esetleges következő vizsgálat iránti elvárását a sedatiót illetően és – ha volt – összehasonlították a korábban végzett sedalt colonoscopiával.

Eredmények: Nem történt sedatio a beteg kívánsága miatt (57%), egészségügyi állapotok miatt (2%), korábbi resectio miatt (16%), a vizsgálatot végző orvos döntése nyomán (6,5%), iv. elérhetőség hiánya miatt (3%) és az időskor miatt (1%). Három beteg kért fájdalomcsökkentőt a vizsgálat közben. A vizsgálat közbeni fájdalmat a betegek 61%-a 1-nek vagy 0-nak jelezte. Azon betegek közül, akiknek korábban történt sedatiós colonoscopiája, 82% döntene úgy legközelebb, hogy ismét gyógyszer nélkül kéri a vizsgálatot. Az összes beteg 84%-a döntene ugyanígy.

Azok közül, akik a következő colonoscopiát sedatióval választanák, több nőt találtak (a nők 25%-a, vs. férfiak 11%-a). Az enyhe fájdalmat jelzők (0–1 pont) 3,8%-a, a közepes és erős (2–3) csoport 37%-a kívánna legközelebb fájdalomcsillapítást. Akik a vizsgálat kellemetlenségének okaként az éber sedatio hiányát jelölték meg, a következő megoszlást mutatták: a különben is betegek közül 17%, a korábban resecaltaknál 5%, az operatőr döntése alapján gyógyszermentesek közül 29% és a saját döntésük alapján gyógyszermentesek közül 10%. A vizsgálat idejének hosszában, a coecum intubálás sikerében nem volt különbség az éber sedatiónál elért adatokkal összevetve.

Discussio és conclusio: a colorectalis rákok szűréséhez a flexibilis sigmoidoscopiát választják egyszerűsége miatt és a colonoscopia potenciálisan nagyobb komplikáció rátájával és költségével szemben. Így a rákok egy része felderítetlen marad. Az endoscopia komplikációinak döntő hányada az éber sedatióval függ össze (Iber tanulmányában 7% a komoly szövődmény, köztük sok apnoe, McKee oxygen szaturációs monitorozással 15% sedatióval összefüggő hypoxiát talált). Ugyanakkor együttes cardiopulmonalis megbetegedés, dohányzás vagy a medicatio dosisa nem mutatott significans különbséget. Jelen tanulmányban éber sedatiót épp ezért nem alkalmaztak. A vizsgálat 32%-a polypus, 28%-a haemorrhagia, 16%-a colonrákos családi anamnesis miatt 95-nál korábi colorectalis rák 12%-nál székletmenet-változás 6%-nál sigmoidioscoppal leírt pathologia 3%-nál IBD miatt történt. Az éber sedatio nélkül végzett colonoscopia biztonságosnak, jól tolerálhatónak és effektívnek bizonyult a betegek nagy többségénél. A sedatio kihagyása különben egészséges egyéneknél megszünteti a venapunctio és a fiziológiai monitorozás szükségességét, ezzel jelentősen csökkenti a költségeket és tovább növeli a vizsgálat elfogadhatóságát a beteg számára.

Lukács Miklós dr.

Satava professzor munkái: Virtuális endoszkópia. 3D-s vizualizációt és virtuális megjelenítést használó diagnosztika. Satava, R. M. (Yale University, 40 Temple Street, Suite 3A, New Haven, CT 06510, USA): Surg. Endosc., 1996, *10*, 173.

A belső szervek vizualizációjának korszaka 25 éve a hajlékony endoszkóp bevezetésével kezdődött. Abban az időben az új képalkotási eljárások (CT és MRI) ugyancsak gyermekcipőben jártak.

Ma már közel valamennyi testüreg vizualizálható különféle endoszkópokkal. Mindehhez még hozzájárult, hogy a laparoszkópos és más minimálisan invazív beavatkozásokkal korábban hozzáférhetetlen területek váltak láthatóvá az alig pár milliméter vastag endoszkópok használata révén. A radiológia azóta megérkezett a 3D-s vizualizáció korszakába. Ez azzal kezdődött, hogy először a CT-vel és az MRI-vel nyert 2D-s szeletekből rekonstruálták a 3D-s látványt: ezek azután forgathatók, rétegek tárhatók fel, sőt az egyes szervek szeparálhatók és izolálhatók (amit „szegmentációnak" hívnak). Ennek eredménye a beteg anatómiájának egy képzeletbeli rekonstrukciója, lényegében egy látszólag valós (virtuálisan reális) agy, bél vagy más szerv. Ilyen rekonstrukciókat jelenleg már használnak egy szokatlan vagy bonyolult műtét előzetes megtervezése során (agyi deformitások, agydaganatok vagy rekonstruktív sebészet). Kereskedelmi forgalomban van a Medical Media cég által gyártott eszköz, amelynek a segítségével lehetséges a beteg térdének CT scanjét az artroszkópos műtét során a video-képpel egyesíteni. Ezáltal megnövekszik a sebész navigációs képessége a műtét során.

Az idegsebészetben a (magyar származású) Jolesz és Kikinis (Brigham and Women's Hospital, Boston) az agydaganat 3D-s szegmentációját a műtéti aktuális video-képpel egyesíti. Ezáltal az idegsebész „látja" az agy mélyében elhelyezkedő daganatot. Hasonló próbálkozások vannak folyamatban a hasnyálmirigy-epeutak 3D-s rekonstrukciójára a CT és MRI alapján (Carre–Locke). Mindez alkalmas arra is, hogy az oktatás, vagy a továbbképzés 3D-s látványokon alapuljon. Ezeknek az eredményeknek és a még sokkal pontosabb képeket szállító jövőbeli fejlődésnek (spirális, vagy helikális CT) az alapján a radiológusok szegmentálni fogják a legváltozatosabb szerveket, így az aortát, a beleket, a nyelőcsövet és a légcsövet.

A hadsereg pilótáinak kiképzéséhez hasonlóan „át lehet repülni" ezeken a virtuális, szegmentált szerveken. Ezt a megközelítést egymástól függetlenül fedezte fel Lorensen és Vining. Hihetetlennek tűnik, de mégis igaz, hogy az említett módszerrel nyert kép azonos az endoszkópos látvánnyal, sőt a nézőpont nem behatárolt, hanem lehetőség van redők mögé vagy bonyolult kanyarulatok köré nézni. Egy fali tumor esetében arra is mód van, hogy az ember „átdugja a fejét" rajta és így megtekintse, hogy a daganat mennyire penetrálta a falat. Ezzel a technikával jelenleg ugyan még nem lehet terápiás beavatkozást végrehajtani, de az újabb képalkotási eljárásokkal lehetőség nyílik majd arra is, hogy „optikai" biopszia történjen. Ez a „virtuális endoszkópia" a hajlékony endoszkóppal végzett „rutinszerű szűréseket" jelentős számban ki fogja iktatni. A kihívás nem annyira az, hogy a virtuális endoszkópia kiiktassa a hagyományos endoszkópiát, hanem inkább az, hogy ki „repüljön keresztül" a gyomor-bél csatornán: a radiológus, a gasztroenterológus, vagy a sebész.

Ezt a technológiát, amely sok esetben teljesen új dimenziókat tár fel, fogja alkalmazni a tüdőgyógyász, az orr-fül-gégész és az urológus is. A virtuális endoszkópia jelen állása igen egyszerű, mivel a szegmentációval mindeddig

nem tudnak olyan nagy felbontású képet nyerni, mint a videoendoszkópiával, továbbá a CT és MRI képek nem színesek (amire szükség volna pl. a mucosa finom eltéréseinek megítéléséhez). Mindezzel az orvos olyan non-invazív vizsgáló eljáráshoz jut, amelynek jövőbeli fejlődése ma nehezen becsülhető fel.

[Ref.: E hihetetlenül izgalmas cikk referense már megtekintette az Interneten a cikkben említett magyar származású Jolesz professzornak és munkatársainak mozgó videoképekkel illusztrált eredményeit, így az agydaganatok „látását" az agyon belül és a virtuális otoszkópiát. Az érdeklődő az Interneten ehhez hozzáférhet, ha a Brigham and Women's Hospital home page-t felkeresi, pl. az Alta Vista kereső-programmal.]

Dervaderics János dr.

A gastrooesophagealis átmenet transzkután ultrahangos vizsgálatának prospektív összehasonlítása az endoszkópiával. Janssen, J. és mtsai (Medizinische Klinik, Klinikum Wuppertal, Universität Witten-Herdecke): DMW, 1997, *122*, 1167.

Az ultrasonographia (US) egyike a legjelentékenyebb diagnosztikus módszereknek, melyeknek bevezetésére a XX. század második felében bekövetkezett robbanásszerű fejlődés alkalmával került sor.

Sok előnye közül elsősorban szövődménymentessége emelhető ki, mely miatt igen alkalmas szűrővizsgálatok végzésére is. Nem árt azonban felhívni a figyelmet arra, hogy csak nagy gyakorlatú, valóban értő vizsgáló kezében veszélytelen. A fals- negatív lelet legalább olyan káros, mint a fals-pozitív.

A jó nevű szerző és munkatársai prospektív tanulmányban igyekeztek bővíteni a gastrooesophagealis junctióról rendelkezésünkre álló kevés sonographiás adatot. Kilenc hónapos periódusban 211 beteg [116 nő, 95 férfi, 58,9 év (14–90) átlagéletkorral] transzkután US adatait hasonlította össze az endoszkópia során találtakkal. A betegek előzetes radiológiai vizsgálata nem történt meg, az endoszkópos és a sonographus nem ismerte egymás leleteit.

A vizsgált régió mind a 211 betegben jól vizualizálható volt az US során. 78 esetben normális leletet mutatott mindkét vizsgálat. Ennek során a nyelőcső látható hosszát 3,3 ± 0,8 cm-ben, a falvastagságot pedig 4,5 ± 1,0 mm-ben adták meg (átlag ± SD). 8 esetben echoszegény falmegvastagodást találtak 9 és 27 mm között. Ezek közül 7 esetben malignus daganatot (6 nyelőcső cc, 1 MALT-lymphoma) észleltek, egy betegnek ebben a régióban lévő Crohn-betegséget mutatott az endoszkópia.

A malignus elváltozást minden esetben felismerték az US során (100% a szenzitivitás és 99,5%-os a specificitás). 77 endoszkóppal felismert hiatus herniából 64-et látott az US is, (83,1%-os szenzitivitás és 97%-os specificitás), 4 esetben viszont fals-pozitív volt az US diagnózis hiatus hernia vonatkozásában. Reflux oesophagitisben a szenzitivitás csak 37,1%, a specificitás 98,9%, míg nyelőcsővarixok esetében ezek az adatok 37,5%, ill. 100%. Az achalasias betegekben is informatív volt az US.

Szerzők a transzkután US-t magas érzékenységű, szűrésre alkalmas módszernek tartják, mely a falarchitektúra változásait jól jelzi és jó kiegészítője az endoszkópiának a gastrooesophagealis junctio betegségeinek kórismézésében mind felnőtt- mind pedig csecsemő- és gyermekkorban. Fel kell azonban hívni az olvasó figyelmét, hogy a két eljárás nem helyettesíti egymást, és a szövettani adatok nem nélkülözhetők.

Farkas Iván dr.

Gerontológia és geriátria

Újabb lehetőségek a geriátriában. Pahor, M. és Applegate, W. B. (Dept. of Preventive Medicine, University of Tennessee, Memphis, TN 38105, USA): BMJ, 1997, *315*, 1071.

A geriátria elsődleges céljai közé tartozik az idős emberek szenvedésének csökkentése és a fogyatékosság nélkül töltött évek számának növelése. A szerzők a geriátriában leggyakrabban előforduló klinikai beavatkozások előnyeivel és ezek bizonyításával foglalkoznak.

A nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek hatása a fájdalomra és gyulladásra jól ismert. Több longitudinális vizsgálat bizonyítja azonban a nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek egyéb kedvező hatását is. Ilyen pl. hosszabb gyógyszerszedést követően a kognitív funkciók javulása, vagy a vastagbél- és emlőrák kockázatának csökkentése. Nemzetközi tanulmányok igazolják a nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek kedvező hatását szív- és érrendszeri betegségeknél is. Az ischaemiás stroke után rövid időn belül elkezdett aspirin adása az ismétlődő stroke vagy halálozás kockázatát 10%-kal csökkentette. Egyre több adat halmozódik fel a gyulladás szerepéről, az atherosclerosis patogenezisében. Az aspirin kedvező hatása valószínűleg nemcsak trombocita aggregációt gátló hatással magyarázható, hanem a gyulladáscsökkentő hatás is szerepet játszik. Az akut szívinfarktus kockázatának csökkenése jelentősebb volt azoknál a személyeknél, akiknél magasabb C reaktív proteinszintet találtak az aspirin szedését megelőzően. A jelenleg rendelkezésre álló adatok még nem bizonyulnak elégségesnek ahhoz, hogy a nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek adását javasolják demencia és rosszindulatú daganatok megelőzésére. Idősebb betegeknél gyakrabban fordulnak elő olyan komoly mellékhatások, mint pl. az akut veseelégtelenség, vagy a gastrointesinális vérzés és perforáció.

Az antioxidánsok kedvező hatását a szellemi hanyatláshoz vezető betegségeknél randomizált placebóval kontrollált tanulmányok bizonyítják. Ezek a kutatások az E-vitamin, a selegilin vagy a két szer együttes adásának kedvező hatását tanúsítják. Az E-vitamin és a β-karotin adásának hatása szívkoszorúér-betegségben szenvedő dohányzó férfiaknál végzett tanulmányok eredményei alapján nem egyértelmű. Elképzelhető, hogy a különböző eredményekért az E-vitamin különböző forrása (szintetikus és természetes) is felelős. Egy másik, 65 évesnél idősebb személyeken végzett tanulmány az E-vitamin kedvező hatását támasztotta alá a T-sejtek által közvetített immunválaszt illetően. A szelénnél, mint antioxidáns nyomelemnél, kanceroprotektív hatást is sikerült kimutatni randomizált, placebóval kontrollált klinikai tanulmány kapcsán. A β-karotin és a β-karotin és A-vitamin együttes adásával nagy létszámú csoportokon végzett tanulmányok eredményei kevésbé kedvezőek. Ezen szerek adása nem csökkentette, sőt bizonyos esetekben kismértékben

növelte a tüdőrák és a kardiovaszkuláris betegségek relatív kockázatát.

A további tanulmányok az antihypertensiv kezelés hatását vizsgálták izolált vagy dominálóan systolés hypertoniában szenvedő betegeknél, a hypertonia súlyos következményeire vonatkozóan (stroke, szívkoszorúérbetegség, szívelégtelenség). Ezek alapján a hypertonia hatásos kezelése bármilyen típusú szerrel csökkentette a szövődmények kockázatát. Az egyes gyógyszercsoportok közötti különbségek meghatározására kísérletek folynak. Az antihypertensiv kezelés és a demencia kialakulása között az eddigi adatok szerint javulás nem mutatható ki.

Más analízisek bizonyították a rendszeres testmozgás kedvező hatását az egyensúlytartásra, a beteg aktivitásának mértékére (ADL) és az esések kockázatára. A háziápolás szintén előnyösnek mutatkozott bizonyos fokú szívelégtelenségben, depresszióban, Alzheimer-kórban és vizelettartási zavarokban szenvedő betegeknél. A fogyatékossághoz vezető elsődleges tényezők tanulmányozása jelenleg is folyik. A megszerzett adatok majd segítenek eldönteni, melyek azok a beavatkozások, amelyek hatását érdemes idős személyeken végzett randomizált klinikai tanulmányokkal tovább elemezni.

Bartalos János dr.

Idősek orvosi ellátása. Resnick, N. M., Marcantonio, E. R. (Gerontology Division, Brigham and Women's Hospital, 75 Francis St., Boston, MA 02115, USA): Lancet, 1997, *350*, 1157.

Egyes betegségek már korábban komoly következményekkel járhatnak időseknél, mint fiatalabb korban, egyéb betegségeik, vagy a fiziológiás hanyatlás miatt beszűkült kompenzációs mechanizmusaik miatt. Akár kisfokú hyperthyreosis is szívelégtelenséget, hypercalcaemia súlyos kognitív működészavart, mérsékelt prosztatamegnagyobbodás vizeletretenciót, enyhe glukóz-intolerancia hyperosmolaris kómát okozhat. Fiatalabb korban ártalmatlan gyógyszerek, ill. gyógyszeradagok is súlyos mellékhatásokat idézhetnek elő idősekben: antihisztaminok zavartsághoz, tiazidok inkontinenciához vezethetnek, digoxin depressziót válthat ki és esetleg recept nélkül is kapható szimpatikomimetikumok vizeletretenciót okozhatnak. A betegségkép megváltozása miatt a kóros folyamatokat gyakran csak késve ismerik fel. A szellemi hanyatlást egyes idősek természetesnek tekintik. Bár az időskori emlőrák progressziója lassabb, szűrés és megfelelő ellátás híján még mindig több idős nő hal meg emlőrák miatt, mint azzal együtt.

A panaszok, tünetek gyakran nem típusosak, mert az új betegség már károsodott másik szervrendszert érint fokozottabban. A „leggyengébb láncszem" többnyire az agy, a hólyag, a mozgásszervek és a kardiovaszkuláris rendszer: az előtérben zavartság, akut depressziós zavar, levertség, elesés, ájulás állhat, a kiváltó új betegségtől függetlenül. Hyperthyreosis időskorban gyakran pitvarfibrilláció, zavartság, gyengeség, depresszió képében jelentkezik. Akut zavartság vagy elesés hátterében appendicitis, pneumonia vagy húgyúti infekció állhat.

A tünetek gyakran több, egyidejűleg fennálló okra vezethetők vissza, szemben a fiatalkorral, amikor alapvetően egy közös okot kell feltételezni. E ténynek szem előtt tartása költséges és felesleges vizsgálatok nélkül is helyes diagnózis(ok)hoz vezethet.

Egyidejűleg több szervrendszer működészavara egymást fokozhatja, ezért ha az alapbetegséget közvetlenül befolyásolni nem is tudjuk, bizonyos intézkedések mégis kedvező hatásúak lehetnek. Pl. az Alzheimer-kóros beteg általános állapota hallásjavító készülék használata vagy az elektrolitháztartás rendezése révén javulhat.

A betegségek prevenciója, kezelése időskorban éppoly fontos és hatékony lehet, mint fiatalabb korban, különös tekintettel a szövődmények felléptének nagyobb kockázatára. A szívizom infarktus adekvát kezelése és utókezelése a túlélés szempontjából idős és fiatal korban egyformán hatásos. A hypertonia, az agyi ischaemia kezelése, az influenza és a pneumococcus pneumonia elleni védőoltás még hatásosabb is időseknél, mint fiataloknál. A prevenciót időskorban a lehető legtágabban kell értelmezni. A talált leletek nem utalnak szükségszerűen az aktuális megbetegedésre. Pl. iatrogén ájulást követően talált extrasystolia miatt elkezdett antiarrhythmiás kezelés felesleges kockázatot jelenthet. A talált elváltozásokat viszont, ahogyan semmilyen panaszt sem, nem szabad egyszerűen az öregedéssel magyarázni. Az oszteoporózist ha befolyásolni már nem is tudjuk, a törésveszélyt sokféleképpen csökkenthetjük.

[Ref.: Resnick doktor, számos geriátriai tankönyv és kézikönyv társszerzője munkatársával ezúttal a Lancet hasábjain foglalja össze azokat a fontosabb alapelveket, amelyeket az idősek orvosi ellátása során célszerű figyelembe venni. Bár a cikk a téma iránt csak kicsit is érdeklődők számára semmi újat nem tartalmaz, sem didaktikai felépítése, sem példái nem a legszerencsésebbek, a Lancet lektorai/szerkesztői mégis közlésre érdemesnek tartották, bizonyára azért, mert az idősgyógyítás speciális szempontjai – dacára annak, hogy már legalább tíz év óta nemcsak geriátriai, hanem bel- és családorvosi tankönyvi adatok is (pl. Harrison's Principles of Internal Medicine, 13th ed. New York, McGraw-Hill, 1994, pp. 30–38, éppen Resnick doktor tollából), még mindig nem mentek át az orvosi köztudatba.]

Gergely István dr.

A gyakorlat kérdései

Az ascites korszerű kezelése. Ochs, A. (Med. Klin. II, Freiburg i. Br.): Praxis, 1997, *86*, 94.

Az ascites kialakulása mindig súlyos alapfolyamatra utal, melyet mindenképpen tisztázni kell. Az esetek 80%-ában cirrhosis (65% alkoholos eredetű), 5–10%-ban vírushepatitis, 10%-ban malignus alapfolyamat, 3%-ban cardialis decompensatio áll a háttérben. Az ascitest resistensnek (refractaernek) akkor tartjuk, ha sószegény étrendre és napi 400 mg spironolactonra és 160 mg furosemidre nem reagál, vagy ha egyéb okok (hyponatraemia, encephalopathia, vesekárosodás, intolerancia stb.) miatt a kellő mennyiségű diureticumot nem lehet beadni. Komplikáltnak nevezzük az ascitest, ha olyan kísérő betegségek vagy állapotok állnak fenn, melyek a kezelést nehezítik vagy lehetetlenné teszik: spontán rupturáló hernia umbilicalis, felülfertőződés, spontán vagy iatrogen fistula,

kiterjedt hasi összenövések, hepatorenalis syndroma vagy spontán bacterialis peritonitis.

Prognosztikailag jelentős a táplálтsági állapot megítélése, mivel refractaer ascitesben ez általában rossz, az izomtömeg csökken, a bőrredők a peripheriás dehydratióra utalnak. A tágult hasfali vénák a portális hypertensiót jelzik, az alszár-oedema a hypovolaemia veszélyét csökkenti. A bőrtünetek és az alvadási zavar jelei a cirrhosishoz társulnak. A hasfali hegekben kialakuló herniatiók tartósan fennálló feszülő ascites esetén ruptura veszélyével járnak.

A hepatikus eredetű ascites a sinusoidalis vagy postsinusoidalis portalis hypertensio következménye, ez elsősorban cirrhosisban vagy Budd–Chiari-syndromában fordul elő. A hyperdynamiás keringés, a peripheriás vasodilatatio, a renalis vasoconstrictio és a hyperaldosteronismus is szerepet játszik. Kezdetben az intravasalis volumen megnő („overfilling"), ez az állapot vízhajtókkal jól befolyásolható, később a máj állapotának romlásával a teljes peripheriás ellenállás csökken, a vasoconstrictio nő, az effektív plasmatérfogat csökken („underfilling"), és a folyamat lassan resistenssé válik.

A diagnosztikus punctio veszélytelen, ekkor az ascites fehérjetartalmát (a serum albumintartalával összehasonlítva), a cholesterinszintet, a cytológiai képet és a kórokozók jelenlétét vizsgáljuk. A hasi UH értékes adatokat szolgáltathat a máj és a lép állapotáról, a vesék eltéréséről, a lép méretéről, az ascites mennyiségéről, a benne lévő fibrinről, illetve kísérő pleuralis folyadékról. A vizelet egyidejű vizsgálatával a natriumtartalmat, a kreatinin-clearance-t, a 24 óra alatt ürített fehérjét határozhatjuk meg, a laboratóriumi értékek az esetleges transplantatio kérdésében is értékes segítséget nyújtanak.

A kezelésben a konyhasóbevitel megszorítására (napi 3 g alatt) kell törekedni a folyadékbevitel korlátozása általában felesleges, csak hyponatraemiában indokolt. A diuretikus kezelést 20 mg furosemiddel és 100 mg spironolactonnal kezdjük. A szövődmények elkerülésére az anasarcás betegek napi 1,5 kg-nál, enélküliek napi 750 g-nál ne fogyjanak többet. Nem megfelelő testsúlycsökkenés mellett minden harmadik napon adhatjuk a vízhajtó maximális dózisát (400 mg spironolacton, 120 mg furosemid). Ha ilyen nagy dózisokra van szükség, akkor a helyzet veszélyes és a szövődmények előre láthatók.

A nagy volumenű paracentezisnek jelenleg két indikációja van: a feszülő masszív ascites (a kezelés meggyorsítására) és a refracter ascites (palliatív módszerként). Az ascites teljes lebocsátására kell törekedni, ha a menynyisége a 10 litert meghaladja, akkor fractionáltan. A paracentezis befejezése előtt meg kell kezdeni a volumenpótlást, lebocsátott literenként 4–8 g 25%-os nátriumszegény human albumin adásával. Nem válogatott beteganyagban a paracentezissel az egyéves túlélés 50% körül van. A peritoneo-venosus shunt sok mellékhatása miatt elveszítette létjogosultságát, indikációja erősen beszűkült. A transjugularis intrahepatikus portosystemás stent (TIPS) rövidre zárja a kapcsolatot a vena hepatica és a vena portae ágai között, functionálisan side-to-side anastomosisnak felel meg. A kórházi mortalitás 5%, a teljes remisszió 74%, az egyéves túlélés 53%. A parecentezis és TIPS között a túlélésben különbség nincs, de az utóbbi lényegesen jobb életminőséget biztosít.

A szerző véleménye szerint a TIPS a vérzésveszéllyel járó oesophagealis varixok, Budd–Chiari-syndroma, functionalis vesekárosodás, hasi összenövések, mellkasi folyadékgyülem esetén, 60 év alatti betegeknél javasolható s hasznos a májtransplantatio technikai előkészítésében is. A TIPS indikációjának pontos megállapítására jelenleg randomisalt studie folyik, az implantatio megfelelően képzett centrumban vitelezhető ki.

A májtransplantatio a májelégtelenség és a súlyos ascites legjobb megoldása. A műtét technikailag nem jelent különösebb nehézséget, de a szokásosnál több vérkészítményt és friss plazmát igényel.

[Ref.: A szerző a ritkább malignus ascitessel nem foglalkozik. Itt hamarosan sor kerül az egyre gyakoribb punctiókra, melyek a beteg életminőségét rontják. A szokásos systemás tumortherapiás módszerek eredménytelensége esetén a peritonealis lavage-zsal kombinált intraperitonealis chemotherapia – a punctio után a hasüreg átöblítése az aspecifikus fehérjekötés elkerülése végett, majd megfelelően megválasztott cytostaticumnak a hasüregbe adása – nemcsak a punctiók gyakoriságát csökkenti, hanem számos esetben a túlélés meghosszabbodását is eredményezi.]

Pikó Béla dr.

Genetika

Contempo 1997: Orvosi genetika. Caskey, C. T. (Merck Research Laboratories, West Point, Pa, USA): JAMA, 1997, *277*, 1869.

Az 1996. év végi adatok szerint mintegy 40 000 gén szekvenciája ismert. Ez a hatalmas előrelépés tette lehetővé, hogy egyes betegségekre jellemző genetikai markereket vizsgálhassunk és az eddig felfedezett génbetegség összefüggések naprakész jegyzéke rendelkezésre álljon (Online Mendelian Inheritance of Man). Az elmúlt évben a legjelentősebb genetikai asszociációs felfedezések a diabetes mellitus, a rákos megbetegedések és a neurológiai kórképek területén voltak megfigyelhetők.

A diabetes mellitus különböző formái közül a MODY esetében ismert, hogy autosomalis dominans öröklődést mutat. Korábban már felfedeztek két „felelős" génlokuszt (MODY 1, Mody 3), amelyhez csatlakozott két új, a hepaticus nuclearis factor 1a és 4a. Napjaink nagy ígérete a korai öregedéssel járó, ún. Werner-syndroma genetikai részleteinek ismerete. RCQ helicase (a DNS átírásában szerepet játszó) gén mutáns formája lenne felelős a kórképért. A kutatás intenzíven foglalkozik azzal a kérdéssel is, hogy vajon ez a terület összefüggésbe hozható-e a normális öregedési folyamatokkal.

1996-ban fedezték fel, hogy a familiaris prostata rák génje az egyes kromoszómára lokalizálható. A rákos megbetegedéseket tekintve fontos előrelépés az ún. kromoszóma-instabilitás jelentőségének felismerése. Az ismétlődő szekvenciák területén ugyanis megfigyelhető volt, hogy a DNS replikációban bekövetkező hibák kijavításáért felelős mechanizmusok (reparáció) működése sokszor nem tökéletes. 1993–1994-ben fedezték fel colon rákok esetében ezt az ún. ismétlődő szekvencia instabilitást, amelynek vizsgálata azóta több helyen rutin

diagnosztikai eljárássá vált. Fontos etikai kérdéseket vet fel egy korábban igazolt emlő tumor marker gén vizsgálatának általános bevezetése is, miután a BRCA1 és BRCA2 mutációk vizsgálati kittjei 1996-ban a piacra kerültek. Ismert, hogy a két mutáció frekvenciája az askenazi zsidó nőkben eléri az 1,5%-ot, míg egyéb populációkban ennél jóval kevesebb, így – a kialakult vélemények alapján – az általános szűrés nem indokolt. Alapvető probléma a mutáció alacsony előfordulása mellett, hogy nincs egyensúly a diagnózis és a terápiás lehetőségek között. *(Ref.: Sajnálatos hisztériakeltés történt ezzel a genetikai diagnózissal kapcsolatban az USA-ban, amelynek során a mutációt hordozók közül sokan kérték a teljes kétoldali emlőeltávolítást.)* A jelenleg elfogadható álláspont szerint az említett két mutáció vizsgálata csak klinikai kísérleti céllal történhet, természetesen a vizsgált személyek teljes bevonásával, azaz az érintetteket mind az eredmény jelentőségéről, mind a kísérleti vizsgálat pontos céljáról tájékoztatni kell.

Az elmúlt évtizedben több idegrendszeri megbetegedés genetikai alapjait sikerült felfedezni (Fragilis X, multiplex ataxia, Huntington-betegség). Ezekhez csatlakozott a múlt évben a Parkinson-betegség egyik formájának lokalizálása a 4q kromoszómán.

Az 1996-os év lényeges változást hozott az AIDS betegség terápiáját tekintve. Az újonnan felfedezett proteázgátlók kombinálása a korábban alkalmazott reverz transzkriptáz inhibitorokkal, jelentősen csökkentette a betegség súlyosságát. Ismertté vált, hogy a T-sejteken és a macrophagokon a két vírusra részben specifikus receptorok (CCR-5) figyelhetők meg, amelyek a virus cellularis felvételéért felelősek. E receptorok genetikai analízise derítette ki, hogy vannak olyan mutáns formák, amelyek a felvételi funkció zavarát okozzák, azaz a sejtek nem fertőződhetnek meg a HIV-vel. Ez egyúttal választ is adhat arra, hogy egyes személyek miért ellenállóak, ugyanakkor lehetőséget teremt a receptor sepcifikus gátlása révén a megbetegedés befolyásolására.

A genetikai térképezés területén jelentkező előrehaladás nemcsak a human viszonylatban kiemelkedő. 1996-ban egyéb élőlények (Haemophilus influenzae, Escherichia coli) teljes DNS szekvenciáját is sikerült meghatározni. A DNS szekvenciák puszta megismerése azonban nem jelenti minden esetben az adott területhez kapcsolt funkciók ismeretét is. Ebből a szempontból jelentenek nagy segítséget a nem humán élőlényeken végzett génfunkció analízisek. Így derült fény arra, hogy a Drosophila ún. patched génjével analógiába hozható human lokusz az emberi bazalis naevus rák előfordulásával kapcsolatot mutat.

Összefoglalva, az 1996-os év jelentős fejlődést jelentett a humán genetika területén.

Császár Albert dr.

Az egészségügyi szakemberek felkészítése a genetikai forradalomra. Collins, S. (Natl. Human Genome Res. Institute, NIH, Bethesda, Md., USA): JAMA, 1997, *278*, 1285.

A 15 évre tervezett Human Genome Project, mely nemzetközi erőfeszítéseken alapul, a félidejéhez közeledik s a betegséget okozó gének felfedezése és a genetikai technológiák terjedése egyre jobban befolyásolja a biomedicinális kutatásokat és az orvosi gyakorlatot. Ezért üdvözlendő, hogy a JAMA jelen számát ezeknek a témáknak szenteli.

A génfelfedezések alapvetően érintik az egészségügyi ellátást azáltal, hogy olyan vizsgálati módszerek alkalmazását teszik lehetővé, melyek a betegség fennállását, vagy kialakulásának kockázatát igazolják. Például az emlő, illetve a colon carcinoma fogékonyság kimutatása célszerűvé válik olyan családokban, melyekben erre vonatkozó anamnesztikus adatok vannak, vagy akár populáció szűrés is szóbajön haemochromatosis irányában, mivel a betegség kezelhető, de DNS-alapú cysticus fibrosis hordozó vizsgálat is felajánlható családtervezőknek.

Ígéretes, génalapú stratégiák vannak a defektív fehérjék átalakítására irányuló gyógyszeres kezelésekre, sőt az olyan géntherapiára is, ahol maga a gén a gyógyszer.

Ahogyan a genetikai tesztek és therapiák elérhetővé válnak, túl kevesen lesznek az orvosi genetikusok és a genetikai tanácsadó szakemberek ahhoz, hogy kielégítsék a tesztelésre és ellátásra vonatkozó igényeket. Mivel a genetikai vizsgálatok használatának és interpretációjának felelőssége egyre inkább az elsődleges ellátást végző klinikusokra fog hárulni, az orvosoknak szükségük lesz a genetikában való jártasságra, arra, hogy fel legyenek készülve a tanácsadásra és hogy számukra elérhető legyen a genetikus szakorvos.

Hasonló együttműködés az asszisztensek, ápolók, pszichológusok és szociális munkások számára is elengedhetetlen. Felmérések azonban tanúsítják, hogy a legtöbb egészségügyi szakember nincs felkészülve arra, hogy a genetikát a klinikai gyakorlatba integrálja, sőt még a rendelkezésre álló genetikai lehetőségekkel sincs tisztában.

Biztosítandó, hogy az egészségügyi szakemberek felkészültek legyenek ebben az új korszakban, vezetőiknek együtt kell működniük abban, hogy a genetikai kiképzés prioritást élvezhessen és erre kell irányítani az egészségügyi hatóságokat is.

Az amerikai orvosszövetség (AMA) kezdeményezésére az amerikai ápolók szövetsége (ANA), a nemzeti humán genom kutató intézet (NHGRI) és az egészségügyi szakemberek genetikai képzésére létrehozott nemzeti összefogás (NCHPEG) azt tervezi, hogy országos, szisztematikus képzőprogramot hirdet a genetika tárgyköréből az Egyesült Államokban. Ezt 1996-ban kezdték s mára már több mint 100 szervezet, felhasználói csoport és önkéntes szövetség, állami szervezet, ipari cég és gondozó szervezet vesz részt benne. Erőfeszítéseik arra vonatkoznak, hogy az Interneten szolgáltassanak információkat, beépítsék a genetikát az orvosi állam- és licenc vizsgába, standardizált genetikai curriculumokat dolgozzanak ki, s 1998-ra összehívjanak az AMA égisze alatt egy találkozót: „Genetikai Medicina Gyakorló Orvosok számára" címmel.

Jó okunk van arra, hogy a genetikában való előrehaladás felizgasson bennünket, hiszen nem lehet túlbecsülni azt az ígéretet, melyet a genetikának az orvosi gyakorlatba való bevezetése hordoz.

Szemere György dr.

Molekuláris neurogenetika. A genom megoldja a kérdést. Rosenberg, N. (Dept. of Neurology, Univ. of Texas Southwestern medical Center, Dallas, Tex. USA): JAMA, 1997, *278*, 1282.

A teljes humán genom szekvencia-analízise – a Human Genome Project keretében – a XXI. század elejére megoldódik. Ha ez teljesül, akkor rendelkezésre fog állni a mintegy 3 milliárd nukleotida minden szerkezeti részlete. Ezt követi az emberi agyban kifejeződő, mintegy 70 000-re becsült gén funkcionális jelentőségének feltérképezése, a sejtszerkezet, a neurotranszmitterek, trofikus és adhéziós molekulák, valamint a szabályozó fehérjék molekuláris részleteinek feltárása.

Ehhez képest a neurogenetika jelenleg csecsemőkorát éli, hiszen az agyban csak 1–2 ezer struktúr-, illetve regulátorgén molekuláris részletei ismertek, mégis biztató a kép s a neurogenetika lesz a genetika leggyorabban fejlődő ága.

Ennek a fejlődésnek két kiemelkedő példája a Pericak–Vance és mtsai által felfedezett új génlokusz Alzheimer-kórban és a Barcellos és mtsai által közölt új génkapcsolat sclerosis multiplex (MS)-ben.

Az Alzheimer-kór a vezető halálokok között a negyedik az Egyesült Államokban és általában sporadikusan fordul elő a 65. életév után. A betegek 10%-ában mendeli öröklésmenet követhető. Ezekben az esetekben a betegség jelentkezése korai és klinikai lefolyása gyors és rosszindulatú. Noha az autoszomális domináns forma (melyben a gyermekek fele érintett volna) ritka, az ilyen családok vizsgálata információkat szolgáltatott a pontos molekuláris mechanizmus megismeréséhez s betekintést enged a spradikus forma mechanizmusába is.

Három gént azonosítottak az autoszomális domináns Alzheimer-kór hátterében: az APP (amyloid precursor protein) gént a 21. kromoszómán, a PS1 (presenilin 1) gént a 14.-en és a PS 2 (presenilin 2) gént az 1. kromoszómán. Ehhez járult az APOE (apolipoprotein) gén azonosítása a 19. kromoszómán, mint kockázati tényező, ugyanis az APOE 4 allélt gyakorinak találták olyan betegségekben, amelyekben a korai és késői jelentkezésű Alzheimer-kór egyaránt jelen van, viszont az APOE 2 allél védőhatásúnak látszik a betegségek ellen.

Az APP gén szekvencia-adataiból világos, hogy annak missense mutációja következtében nagyobb mennyiségű A-$\beta_{(42-43)}$ peptid képződik, ami megmagyarázza ennek felhalmozódását az amyloidot tartalmazó plaque-ban. A PS 1 génnek eddig 35-féle mutációját írták le autoszomális domináns Alzheimer-kórban. Ezek a mutációk nemcsak az apoptosist fokozzák a neuronokban, de növelik a PS 1 holoprotein és a PS 1 fragmentek mennyiségét is transzgénikus egerek agyában, ezáltal elősegítik az amyloid aggregációt és a plaque képződést, miközben az APOE gén modifikálja a kórfolyamat expresszióját. Minden remény megvan arra, hogy ezek a felismerések a therapiához is elvezetnek, például az α-secretase enzym indukciója s ezáltal az A-$\beta_{(42-43)}$ visszaszorítása révén. További gének izolálása a 4., 6., 12. és 20. kromoszómán folyamatban van.

A sclerosis multiplex (MS) genetikája egy most feltörekvő tudományterület s azt mutatja, hogy több együttműködő gén játszik szerepet a betegség kifejlődésében és azt környezeti hatások egészítik ki (az Orkney-szigeteken, az USA északi területein és Kanadában a betegség gyakori, Japánban ugyanakkor ritka, de a Hawaii-szigeteken élő japán népességben ismét gyakoribb).

Egypetéjű ikerpárokban 20–25% a MS konkordancia, míg kétpetéjűekben 2–5%. Barcellos és munkatársai mind single-locus analízissel, mind haplotípus vizsgálattal tanulmányozták a MS kockázatot a 6p21.3 régióban lévő HLA rendszerben, mind a 19q21.3 régióban lévő HLA rendszerben, mind a 19q13.2. kromoszomális elhelyezkedésű APOE lokuszban, csakúgy, mint a 18q23 lokalizációjú MBP (myelin basic protein) gén vonatkozásában és jelentős összefüggéseket találtak.

Ezek és más adatok felvetik a reményét annak, hogy a cytokin és immuntherapia (az interferon β-n túl, amit manapság kecsegtető eredménnyel használnak), valamint a szomatikus sejt géntherapia alkalmazható lesz.

Szemere György dr.

A családi anamnézis és a genetikai rizikófaktorok. „Előre a jövőért" Pyeritz, R. E. (Departments of Human Genetics, Medicine and Pediatrics, MCP-Hahnemann School of Medicine, Allegheny University of the Health Sciences, Pittsburgh, Pa): JAMA, 1997, *278*, 1284.

A családi anamnézis mindig fontos részét képezte a betegről gyűjtött adatoknak. Korábban a gyakori fertőzőbetegségek miatt volt lényeges tudni pl. a családban előforduló tuberculosisról. Napjainkra a betegségek előfordulása jelentősen megváltozott, a családi anamnézis azonban semmit sem vesztett jelentőségéből.

Az elmúlt évtizedekben a tudomány elsősorban a ritka elváltozások genetikai hátterét vizsgálta. A gyakoribb betegségek oka vagy – látszólag – könnyen felismerhető volt (pl. fertőzés), vagy éppen ellenkezőleg, igen összetettnek bizonyult (pl. atherosclerosis, rák). Az utóbbi évtized kutatásai azonban rávilágítottak, hogy a legtöbb kóros elváltozás létrejöttében szerepet játszanak a gének, beleértve még a legvirulensebb fertőző ágenseket is, ahol a gazdaszervezet génjei a betegség manifesztálódását határozzák meg.

A mendeli szabályok szerint öröklődő elváltozások családi előfordulása jellegzetes. A multifaktoriális eredetű betegségek hátterében is, többek között, gének állnak, pl. az LDL (low-density lipoprotein)-receptor génjének defektusa familiaris hypercholesterinaemiát okoz.

A rákos elváltozások kialakulásában ismert a génmutációk szerepe, amelyek szerzettek és öröklöttek egyaránt lehetnek. Utóbbira példa a DNS-t kijavító tumor suppressor gén egyik alléljének megváltozása, amely végső soron mutációt eredményez. A National Cancer Institute által kezdeményezett ún. Cancer Genome Anatomy Project célja meghatározni az összes, rákkal kapcsolatban álló gént. Ez egyfelől segíthet kiszűrni a rosszindulatú daganatokra fokozottan hajlamos személyeket, másrészt előrelépést jelenthet a gén-gén és génkörnyezet interakciók megértésében. Talán arra is fény derül, mi az oka annak, hogy bizonyos, mutációval igazoltan rendelkező személyekben mégsem fejlődik ki soha rák. Az eredmények segíthetik a daganatos megbetegedések kezelését és megelőzését is.

Grönberg és mtsai közleménye szerint azon férfiak körében, akiknek

közeli rokonai között prostata-carcinoma fordul elő, az átlagosnál nagyobb kockázatuk miatt korábban elkezdett és gyakoribb szűrővizsgálatokra van szükség. A porstata-carcinoma fokozott rizikója egyes családokban az 1-es chromosoma hosszú karjához kötött (1q24-25), és ha ezt a génmutációt sikerül azonosítani, a hajlam szűrhető lesz a családtagok körében.

Shattuck–Eidens és mtsai szerint a BRCA1 allél mutációja nőkben fokozza az emlőrák és a petefészekrák kockázatát. Ugyanakkor egyes nőkben nem volt kimutatható a fenti mutáció, mégis előfordult emlőrák a családjukban. Ennek oka lehet többek között a jelenlegi módszerek elégtelen volta.

A retinoblastoma kifejlődése viszont minden alkalommal a két RB1 allél inaktivált állapotához kötött. Ha tehát az egyik szülőben megjelent a betegség, az illető kockázata is fokozott.

A genetikai szűrés, beleértve az alapos családi anamnézist, nem kockázatmentes sem a beteg, sem családtagjai számára. Az USA-ban fennáll a veszélye annak, hogy az adott személy hátrányos megkülönböztetésben részesül, ha biztosítást akar kötni vagy munkát keres. A megoldás talán abban rejlik, ha elegendő számú gén felfedezésével kiderül: minden ember fokozott rizikójúnak mondható valamely betegséget tekintve.

Bár a távlati cél az egyéni genom személyi microchipen való rögzítése, még ez sem jeleníthet meg minden információt. A betegség manifesztálódása ugyanis biológiai és környezeti tényezőktől egyaránt függ, ezek felderítése az orvosi munka hatáskörébe tartozik. Napjainkban azonban egyre kevesebb idő jut a beteggel való kommunikációra, és ha ez a tendencia tovább folytatódik, az orvosok a fenti feladatnak nem tudnak eleget tenni.

Farkas Rita dr.

Program a fragilis X szindrómás betegek felkutatására. Turner, G., Robinson, H., Wake, S. és mtsai (Fragile X Program, Hunter Genetics, P. O. Box 84, Newcastle, NSW 2298, Ausztrália): Br. Med. J., 1997, *315*, 1223.

A *fragilis X szindróma* X kromoszómához kötötten öröklődő kórkép. Az érintett férfiakban (1/4000 újszülött) mentális retardációt okoz: a betegeknek iskolai és elhelyezkedési problémáik vannak, önálló életvitelre általában nem képesek. Nőkben (1/8000 újszülött) enyhe tanulási nehézségek képében jelentkezik a kórkép.

Az érintett gén (FMR-1) funkciója ismeretlen. Promoter régiójában CCG *trinukleotid ismétlődés* fordul elő. Az ismétlődések száma normálisan 20–40. *Premutációban* (egészséges carrier férfiakra és nőkre jellemző) az ismétlődések száma 54–200-ra nő. Ez instabilitást okoz a régió replikációja során és – ha nőben van jelen – a születő gyermekekben ugrásszerű *trinukleotid-expanziót* (> 200 ismétlődés), *valódi mutációt* idézhet elő, amely a gén expressziójának megszűnését eredményezi. A premutáció és valódi mutáció egyaránt kimutatható molekuláris biológiai módszerekkel (polimeráz láncreakció, Southern-blot).

A közleményben ismertetett *Fragilis X Programot* 1986-ban indították el Új Dél-Walesben. Célja a mentális retardációban szenvedő férfiak fragilis X szindrómára való szűrése, illetve a carrier nők felderítése, genetikai tanácsadásban részesítése. Az aktív probandusz-felkutatást az érintett nagycsaládok kaszkád-tesztelése (első-, másod- és harmadrendű rokonok vizsgálata) követte. A tesztelés fizikális vizsgálatot, kromoszóma-analízist, később pedig molekuláris diagnosztikát foglalt magában. A program eredményeképpen a vizsgált populációban jelentősen csökkentették a fragilis X születések számát (2,5/10 000-ről 0,5/10 000-re). A program lehetőséget ad egyéb kromoszóma rendellenességek és X-hez kötött kórképek azonosítására is a vizsgált populációban. A szerzők felvetik rutin fragilis X szindróma-szűrések bevezetésének megfontolását újszülöttek körében.

Szeberényi József dr.

Fejlődési rendellenességek

Tanácsadó szolgálat a terhességben adható gyógyszerekre vonatkozóan. Paulus, W. E. és mtsai (Frauenklinik D-89075 Ulm. Prittwitzstr. 43.): Der Frauenarzt, 1997, *38*, 1310.

Amióta 1958–1961 között kereken 10 000 gyermek súlyos fejlődési rendellenességgel született Németországban, szinte mindenki fél a gyógyszerek ilyen ártalmától, sokszor pánikszerűen és indokolatlanul is. Ezért szervezték meg 1979-ben az ulmi klinikán ezt a tanácsadó szolgálatot, ahová orvosok és laikusok egyaránt fordulhatnak. A statisztikák szerint a terhesek 15–50%-a vesz be valamilyen gyógyszert a terhesség első harmadában, mégpedig sokszor akkor, amikor még nem is sejti, hogy terhes.

A Talidomid óta bebizonyosodott több gyógyszer tertogén hatása, így többek között a Warfarin, az A-vitamin és derivatumai, a Tetracyclin, a Fólsav antagonista és egyes anticonvulsivumok tartoznak e csoportba. Sőt az utóbbi években erős gyanú merült fel sok más gyógyszer vonatkozásában is, különösen akkor, ha tartósan szedik. Számos kazuisztikai közlemény számol be arról, hogy a legkülönbözőbb fejlődési rendellenességeket észlelték, ha az anya gyógyszert szedett a terhesség alatt.

A gyógyszergyárak a jogi következményektől félve a szerhez mellékelt ismertetőben felette gyakran jelzik, hogy terhesség alatt nem szedhető, de legalábbis csak akkor, ha nagyon szükséges. Ez az orvosokat pedig szinte nihilizmusra ösztönözheti. De vannak olyan nők is, akik éppen e félelmük miatt szakíttatják meg a különben kívánt terhességüket.

Ma a szolgálat a következő kérdésekre ad választ: a terhesség és a szoptatás ideje alatti gyógyszerszedés, sugárexpozíció, vegyszerhatás, betegség rizikója és a terápiás lehetőség.

A leggyakrabban orvosok kérnek tanácsot, betegek csak 15%-ban szerepelnek. a tanácskérők száma emelkedik, 1996-ban 2700-an voltak és 1997-ben várhatóan több mint 3000-en lesznek.

Az embriókra kifejtett toxikus hatás megítélése elsődlegesen állatkísérleteken alapszik, várhatóan hasznos lesz e tanácsadás eredményének a kiértékelése emberi vonatkozásban is, ezért kérnek a terhesség lezajlása után visszajelzést.

1992 óta együttműködnek az European Network of Teratology Information Services-szel. Ennek a keretében különös figyelmet szentelnek a hipertoniaellenes szerekre (különösen az ACE-gátlókra) és az alvadásgátlókra.

A tanácsadó munkanapokon 8–16 óráig telefonon hívható, máskor fax áll rendelkezésre.

Aszódi Imre dr.

Testicularis feminisatio tökéletlen Müller-vezeték visszafejlődéssel ikrekben. Chen, F.-P. (Department of Obstetrics and Gynecology, Keelung Chang Gung Memorial Hospital, Taiwan): Acta Obstet. Gynecol. Scand., 1996, *75*, 304.

A testicularis feminisatio a férfi hermaphroditismus leggyakoribb alakja, de ritka kombináció a megmaradó Müller-vezeték. A szerző ezt a kombinációt 20 éves, egypetéjű ikerpárban észlelte, illetve kezelte. Mindkét ikerlány hasonló magasságú, testsúlyú volt, hónalj és szeméremszőrzetük hiányos, az emlőik fejlettsége Tanner II. stádiumának felelt meg. Laparoszkópiás vizsgálatot, majd ennek során mindkét testvérnél eltávolították a két gonadot és a Müller-vezeték származékait, abból a hiedelemből kiindulva, hogy a hasi herékből daganat indulhat ki. A betegek másnap hazamentek és elkezdték az ösztrogén pótló kezelést.

A testicularis feminisatio X kromoszómához kötődő rendellenesség, aminek lényege a végszerv androgén érzéketlensége, a női fenotípust eredményezve. A molekuláris analízis kimutatta, hogy a rendellenesség az androgén receptor mutatiójának a következménye. A Müller-vezeték megmaradásának oka a gátló tényezők hiánya, amely normális férfiakban visszafejleszti a Müller-vezetéket.

Jakobovics Antal dr.

Egyetlen köldök arteria – jobb vagy bal? Blazer, S. és mtsai (Department of Neonatalogy, Rambam Medical Center, P. O. B. 9602, Haifa Izrael 31096): Prenat. Diagn., 1997, *17*, 5.

Az egyetlen köldök arteria egyike a leggyakoribb congenitalis malformatióknak emberben. Egyik köldök arteria hiánya esetén az újszülöttek 1/5-ének fejlődési rendellenessége van. Egy arteria esetén az újszülöttnek hétszer nagyobb az esélye fejlődési rendellenességre, mint két arteria jelenlétében.

A szerzők 46 magzatban kórismézték egyetlen köldök arteriát. A fennálló arteria oldalát az esetek többségében hüvelyi ultrahanggal a terhesség 14–16. hetében határozták meg. A jobb arteriát 25 (54,3%) és a balt 21 (45,7%) esetben mutatták ki. Hat (13%) magzatnak volt anomáliája, közülük ötnek urológiai. A fejlődési rendellenességek típusa vagy súlyossága és a hiányzó (vagy meglévő) arteria oldala között összefüggést nem találtak.

Jakobovics Antal dr.

Összenőtt ikrek – tapasztalatok Fokvárosban. Cywes, S. és mtsai (Department of pediatric Surgery, Red Cross Children's Hospital, 7700 Rondebosch, Dél-Afrika): Pediatr. Surg. Int., 1997, *12*, 234.

Az összenőtt ikrek elkápráztatják a genetikusokat, művészeket és sebészeket évszázadok óta. Ezeknek az embereknek az élete a legtöbb esetben elfogadhatatlan és nyilvánvaló, hogy az első gondolat mindig a szétválasztás lehetőségét latolgatni.

A szerzők 32 év alatt (1964–1996 között) 25 összenőtt ikret kezeltek: 14 komplett és szimmetrikus és 11 inkomplett vagy heteropagus ikert. A 15 szimmetrikus összenőtt iker megoszlása: 10 thoracopagus, 2 ischiopagus, 1 craniopagus és 1 omphalopagus. A 11 inkomplett vagy heteropagus megoszlása: 1 ischiopagus, 2 dipygus, 5 parazita, 2 foetus in foetu és 1 caudalis.

A szerzők a 25 összenőtt ikerpár közül 20-at megoperáltak: 10 komplettet és 10 inkomplettet. A 28 lehetséges közül 22 a szétválasztást túlélte. Később hárman meghaltak. Így az összes 68%-a és a szimmetrikusok 53%-a túlélt.

A rendellenesség közel annyi féle, ahány összenőtt iker van. A szeparálást a legjobb 5 és 9 hónapos kor között végezni.

Jakobovics Antal dr.

Magzat a magzatban malignus kiújulással. Hopkins, K. L. és mtsai (Department of Radiology, Egleston Children's Hospital at Emory University, 1405 Clifton Road, Atlanta GA 30322, USA): J. Peditr. Surg., 1997, *32*, 1476.

A szerzők császármetszéssel született 2800 g-os fiúról számolnak be. Már a terhesség 14. és 17. hetében két köldökzsinórt figyeltek meg, az egyik a magzattal volt összefüggésben a másik szabadon lebegett a megzatvízben. Az újszülött hasában retroperitonealisan ultrahanggal és mágneses rezonancia vizsgálattal a hydronephrosisos jobb vese alatt és hasnyálmirigy feje mögött látták a képletet, amelyben alsó végtag csontokat észleltek. Az újszülöttet az 5. napon megoperálták és a $7 \times 6 \times 5$ cm méretű burokba zárt magzati torzót eltávolították. Szabad szemmel a feji részen összenyomott szemet, két végtag csökevényt, bélkacsokat és gerincrészt találtak. Szövettanilag éretlen, főleg neuroectodermalis, mirigyes mesenchymális szövetet találtak. A beteget hasi recidíva miatt 4 hónapos korában visszahozták. Computer tomográfiával tömlős és tömött részeket találtak egy daganatban, amely a nagy ereket és beleket balra tolta. A jobb vesét nem lehetett azonosítani, annyira összeolvadt a daganattal, ezért azzal együtt eltávolították. Az eltávolított daganat átmérője 13 cm volt. Szövettanilag mindhárom csíralemez elemeit megtalálták, amelyek felehetőleg az első műtét alkalmával bentmaradt tokrészből indulhattak ki. A beteg jelenleg 2 éves és tünetmentes.

A magzat a magzatban ritka jelenség. Leginkább retroperitonealisan helyezkedik el, de leírtak a herezacskóban, sőt a koponyán belül is. Sokszor nehéz a teratomától elkülöníteni. A foetus-in-foetu ismérve a gerincoszlop jelenléte. Ebben az esetben teratomával együtt fordult elő.

Jakobovics Antal dr.

A nagyobb cardiovascularis fejlődési rendellenességek terhesség alatti kórismézése. Hsieh, C.-C. és mtsai (Department of Obstetrics and Gynecology, Chang Gung Memorial Hospital, 199 Tun Hwa North Road, Taipei 105, Taiwan): Gynecol. Obstet. Invest., 1996, *42*, 84.

A congenitalis cardiovascularis malformatiók (CCVM) a leggyakoribb születési defektusok, amelyek az újszülött és csecsemőhalálozás 50%-át okozzák. A magzati echocardiográfia alkalmazása a CCVM megszületés előtti diagnózisában, a szülészeti és a

megszületés utáni kezelésben döntő jelentőségű, továbbá segítséget nyújt az abnormális karyotípusú magzatok felismerésében.

A szerzők a 2. trimesztertől a terminusig 1659 CCVM-re veszélyeztetett terhest és rizikótényező nélküli terhest vizsgáltak 1990–1995 között. Két dimenziós ábrázolásokat, foetalis M mód méréseket, Doppler-véráramlás sebesség hullámformákat vizsgáltak és színkódolt Doppler-áramlás térképezést alkalmaztak a magzati szív vizsgálatára. Hetven nagyobb CCVM-t találtak, ami 2,8% gyakoriságnak felel meg átlagosan, de a veszélyeztetettek 3,7%-ának. A szerzők szerint a magzat echocardiográfiás vizsgálata veszélyeztetett csoportban szükségszerű, különösen magzati és lepényi rizikótényezők eseteiben. A magzat cardialis szűrésének tapasztalt szonográfus kezében nagy szerepe van a CCVM tehesség alatti kórismézésében kis kockázatú csoportban is. A nagy kockázatú csoportból azonban az anyai és családi javallatokat ki kell zárni, mivel ezek semmiféle CCVM fokozott előfordulást nem mutatnak. A szerzők javasolják minden terhességben a magzati echocardiográfiát és a magzat cardialis szűrését.

Jakobovics Antal dr.

A magzatok növekedése cardiovascularis fejlődési rendellenességekben: a magzat haemodynamikai hatásának lehetőse. Rosenthal, G. L. (Pediatric Cardiology, Department, MC2-2280, Texas Children's Hospital, 6621 Fannin, Houston, TX 77030, USA): Am. J. Epidemiol., 199, *143*, 505.

A veleszületett cadiovascularis rendellenességek és a kis születési súly, vagy méhen belüli retardált növekedés társulása állandó. A belső növekedési zavarban szenvedő embryók a cardiogenesis alatt a fejlődési hibák fokozott veszélyének vannak kitéve. Másrészt specifikus cardiovascularis malformatiók jelenlétében a magzat keringése összeférhetetlen az optimális növekedéssel. A szerző 69, a nagy arteriák d-transzpozíciójában szenvedő, 66 Fallot tetralógiás, 51 hypoplasiás bal szívfél szindrómás és 65 aorta coarctatióban szenvedő újszülött, valamint 276 kontroll újszülött magzati növekedési különbségét hasonlította össze. A nagy erek transpositiójában szenvedő újszülötteknek a születési súlya normális, de a súlyhoz viszonyítva relatíve kicsi a fejtérfogatuk. A Fallot tetralogiások minden mérete kisebb, de az alakjuk normális. A hypoplasiás bal szívfél szindrómásoknak minden mért dimenziója (születési súly, -hossz, -fejkörfogat) kisebb és a fejtérfogat aránytalanul kicsi, a születési súlyhoz viszonyítva. Coarctatio aortae esetén kisebb a születési súly, rövidebb a hossz és a születési súlyhoz viszonyítva relatíve nagy a fejtérfogat.

A növekedési zavar különböző mechanizmusai működhetnek a különböző kórisme csoportokban. Fajlagos generalizált növekedési abnormalitások viszonya a teratogén tényezőhöz nem zárhatók ki. A magzat keringési abnormalitásai előre jelezhetik az abnormális növekedés jellegét.

Jakobovics Antal dr.

Polgár Marienne (szerk.): **Allergia csecsemő- és gyermekkorban**

E mű megírásával a kiadó segíteni kívánta a gyermekgyógyászokat és háziorvosokat az egyre nagyobb számú és mind szélesebb kört érintő csecsemő- és gyermekkori allergiás eredetű betegségek felismerésében és kezelésében. A kiváló szerzőgárda az immunoallergiai alapismeretek és a gastrointestinalis, valamint légúti patofiziológia után tárgyalja a táplálkozási allergiával, a coeliakiával, a légúti allergiával, a bőrjelenségekkel, a gyógyszerallergiával, az idiosyncrasiával kapcsolatos kérdéseket, leírja a megelőzés lehetőségeit, a vizsgáló eljárásokat és az allergiás gyermekek komplex támogatásához szükséges ismereteket.

326 pp., **1690,– Ft**

A kötet kapható az orvosi szakkönyvesboltokban, megrendelhető a kiadónál levélben, telefaxon, faxon vagy az Interneten keresztül.

Springer Hungarica Kiadó
1043 Budapest, Csányi László utca 36.
Levélcím: 1327 Budapest, Pf. 94.
Telefon: 370-0599, fax: 390-9075
Internet: htt://www.pro-patiente.hu/springer/

Springer

Megrendelőlap
(OH 98/16)

Alulírott postai teljesítéssel megrendelem *Polgár (szerk.)*: **Allergia csecsemő- és gyermekkorban** c. kötetét
..... példányban, **1690, – Ft**-os áron.

A megrendelő neve: .....

Címe: .....

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 vásárláskor 20% kedvezményben részesülök.

.....
aláírás

Panadol fájdalomcsillapító család

A Panadol fájdalomcsillapító immár 40 éve a világ egyik legnépszerűbb paracetamol tartalmú fájdalomcsillapítója. Ennek egyik oka, hogy a paracetamol elismerten az egyik legkevesebb mellékhatással járó biztonságos fájdalomcsillapító hatóanyag. Az ENSZ Egészségügyi Világszervezete (WHO) elsőként alkalmazandó fájdalomcsillapítónak a paracetamol tartalmú fájdalomcsillapítókat ajánlja*.
A Panadol család minden tagja vény nélkül kapható a gyógyszertárakban.

A különböző fájdalom- és lázcsillapító hatóanyagok megoszlása a világon.

Panadol fájdalomcsillapító

A Panadol család alapító tagja
Hatásos fájdalomcsillapító, amely a gyomrot is kíméli. Csillapítja a fejfájást, hát- és fogfájást. Könnyen lenyelhető tabletta és gyorsan oldódó pezsgőtabletta formában kapható.
Hatóanyaga: 500 mg paracetamol tablettánként

Fogyasztói ár.: 12 db-os – 182,-Ft • 24 db-os – 286,-Ft

Panadol Extra fájdalomcsillapító

A Panadol család legerősebb tagja
Két hatóanyag, a paracetamol és a koffein egyesített erejével lép fel a fájdalom ellen. Elsősorban fejfájás, migrén esetén ajánlott, de hatásos, gyors segítség rheumatikus- és izomfájdalmak, neuralgia, fogfájás és menstruációs fájdalom esetén is.
Hatóanyaga: 500 mg paracetamol, 65 mg koffein.

Fogyasztói ár.: 12 db-os – 241,-Ft • 24 db-os – 385,-Ft

Panadol Baby & Infant szuszpenzió

A Panadol család legfiatalabb tagja
Speciálisan csecsemők és gyermekek számára kifejlesztett láz és fájdalomcsillapító, amelyet eper íze miatt szívesen fogadnak a gyerekek. Csillapítja a gyermekkori védőoltások kapcsán fellépő illetve a meghűléssel, influenzával járó lázat. Enyhíti a fogzás fájdalmát, a fogfájást és a torokfájást.
Hatóanyaga: paracetamol 120 mg/5 ml

Fogyasztói ár.: 100 ml/üveg – 384,-Ft

A Panadol és Panadol Extra szokásos adagolása felnőtteknek 1-2 tabletta. A gyógyszer adása 4 órán belül nem ismételhető, 24 óra alatt pedig legfeljebb 4 alkalommal vehető be az egyszeri adag.
A Panadol Extra 12 év alatti gyermekeknek nem ajánlott. A Panadol Baby & Infant szuszpenzió szokásos adagolása szigorúan függ a gyermek korától, amit részletesen leír a gyógyszerhez mellékelt betegtájékoztató. Az előírt adagokat túllépni tilos. Ha a panaszok továbbra is fennállnak, orvoshoz kell fordulni.
A gyógyszerek használatakor mindig kövesse a gyógyszerhez mellékelt betegtájékoztatón feltüntetett orvosi utasítást.

*World Health Organization Analgesic Ladder (WHO *ajánlása a lépcsőzetes fájdalomcsillapításra*)

A Panadol bejegyzett trade mark

SB
SmithKline Beecham
Consumer Healthcare
1023 Budapest, Frankel Leó út 30-34. II.em.
Telefon: 326-4891

Macska a talpán !

CHINOTAL®

drazsé 400 mg pentoxifyllin
injekció 100 mg pentoxifyllin

Változatlan hatóanyag

Változatlan farmakokinetika

Változatlan hatás

●

Kevesebb színezőanyag

Könnyebben lenyelhető forma

Új név

CHINOTAL®

A gyógyszeralkalmazási előírás teljes szövegét a "Vademecum" című kiadvány tartalmazza.

OGYI-T.: 4684
OGYI-T.: 4685

CHINOIN
1045 Budapest, Tó utca 1-5.
Tel.: 169-0900 Fax: 169-0282

KÖNYVISMERTETÉSEK

F. Bootz: Gyermek fül-orr-gégészeti betegségek. Golden Book Kiadó, Budapest, 1998

Az eredetileg német nyelven megjelent (Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1995) kitűnő, didaktikus és Magyarországon hézagpótló könyv Fekete Farkas Pál dr. kiváló fordításában juthat el az olvasóhoz. Mint a szerző előszavában írja, könyve „kórházi és gyakorló gyermekorvosokhoz s a fül-orr-gégészekhez szól, akiktől e szakterület speciális ismereteket követel". A könyv ennek a kívánalomnak maximálisan megfelel, amit a magyar kiadás előszavát író gyermekgyógyász és fül-orr-gégész professzorok is messzemenően elismernek.

A könyv az első hat fejezetben anatómiai régiók szerint tárgyalja a fül-orr-gégészeti betegségeket, így az 1. fejezetben az orr, az orrmelléküregek, arc és az orbita, a 2-ban a száj és a pharynx, a 3-ban az oesophagus, a 4-ben a larynx és a trachea, az 5-ben a nyak és a 6-ban a fül betegségeit ismerteti. Több fejezet az illető régió anatómiájának, jól áttekinthető vonalas ábrákkal illusztrált leírásával kezdődik. Valamennyi fejezet tárgyalja a régiónak a gyermekekben alkalmazható vizsgáló módszereit. Ezeket a szerző úgy válogatja meg, hogy azok minél kíméletesebbek, a gyermekeknek minél kevesebb kellemetlenséget okozók legyenek. A továbbiakban a régió fejlődési rendellenességeinek, gyulladásos betegségeinek, külső fizikai és kémiai ártalmainak, tumorainak tárgyalása következik, végül valamennyi fejezetet azoknak a gyógyszereknek generikus és fantázia (gyári) neveinek a felsorolása követi, amelyek a fejezetben szerepelnek. A fordító ezek között megjelölte azokat, amelyek Magyarországon nincsenek törzskönyvezve.

E fejezeteken belül olyan alfejezetek is találhatók, amelyek egy-egy tünet (pl. dysphagia, facialis paresis) lehetséges kóreredeteit ismerteti. Különös érdeme a szerzőnek, hogy a fül-orr-gégészeti vonatkozású más szerveket is érintő betegségeket egy fül-orr-gégészeti tankönyv kereteit meghaladó részletességgel ismerteti, ami különösen fül-orr-gégészek számára biztosan igen hasznos. Röviden szót ejt a ritka betegségekről és szindrómákról, sőt ez utóbbiakat a könyv végén, legfontosabb jellegzetességeiket felsorolva táblázatban, alfabetikus sorrendben is felsorolja. A betegségek gyermekkori műtéti megoldásának lehetőségeit, indikációit, szövődményeit csak vázlatosan ismerteti: kitűnő rajzos ábrákkal illusztrálva a műtétek lényegét. Kivételt képez ez alól a tracheotomia, amelyet a műtéttani tankönyvek pontosságával ír le. Gyermekcentrumú beállítottságát tükrözi pl. az, hogy a dobhártya paracentesisét csak maszkos narcosisban javasolja.

Gyermekorvosok és fül-orr-gégészek számára egyaránt fontos az *R. Arnold* által írt „A kommunikáció zavarai", továbbá az *E. Wacker* írta „Hallászavarban és beszédhibában szenvedő gyermekek fejlesztésének interdisciplinaris, kooperatív feladatai" c. befejező fejezet. A címek magukról beszélnek, de bizonyítják, hogy – mint arra már *Hirschberg* professzor és munkatársai korábban is felhívták a hazai figyelmet – az audiológia és a logopédia a gyermek fül-orr-gégegyógyászat szerves részét képezi.

A könyv illusztrációi (vonalas ábrák, fotók, röntgen- és CT-felvételek) jól segítik a szöveg megértését, de külön ki kell emelni azokat a színes dobhártyafotókat, amelyek elsősorban az otoscopizáló gyermekorvos képzését szolgálják.

A könyv befejező fejezetében az olvasó megtalálja az egyes fejezetekhez kapcsolódó, modern irodalmi idézeteket.

Külön ki kell emelni a szöveg tömör stílusát, mondatai rövidek és valamennyi lényeges információt tartalmaz.

Az igényes kivitelű könyv mindazoknak ajánlható, akiknek a szerző azt szánta.

Nyerges Gábor dr.

Szabó Gyula dr.: Felkészülés a nyugdíjas évekre. *Sub Rosa Kiadó, Budapest, 1996*

Igazi preventív medicina, amelyet ebben a kis könyvben kézhez kap az olvasó. A nyugdíjazás orvosnak, nem orvosnak egyaránt kemény megpróbáltatás, valami egészen új napirendre, életstílusra kell átállni, s jó, ha valaki erre előre gondol és kezdi berendezni jövendő életét. Aki ezt nem teszi és belesüpped a passzivitásba, az önsajnálkozásba, életének fontos periódusát veszíti el. Az okos a nehézségek ellenére széppé, hasznossá varázsolhatja a maga és környezete számára nyugdíjas éveit.

Sokan tudjuk és egyszer, sajnos, mindenki megtapasztalja, mi az: otthagyni kórházi-klinikai szobánkat, utoljára végigvonulni azok között, akikkel dolgoztunk, akik tegnap még tanácsot kértek tőlünk, tőlünk függtek, ma pedig...

Dr. Szabó Gyula főorvos a nagyközönség számára foglalta össze egyrészt a várható nehézségeket, amelyekkel találkozhatunk, másrészt azokat a gondolatokat, javaslatokat, megoldási formákat, amelyekkel egyrészt az átmenetet, majd a nyugdíjas életperiódust teheti mindenki zökkenőmentesebbé.

Minket orvosokat különösen fenyeget az, hogy talajt vesztünk: eddig fontos feladatot teljesítettünk, embereknek segítettünk, együtt küzdő közösség részei voltunk. Hogyan őrizzük meg emberi méltóságunkat, lelki egyensúlyunkat, hogyan építsük föl ebben a merőben új élethelyzetben életünket, napi elfoglaltságainkat. Erről külön is érdemes lenne elbeszélgetni, akár az OH hasábjain is.

Szabó Gyula dr. a nyugdíjassá válás számos helyzetét átgondolja olvasóival, hasznos útmutatást ad, és főleg azt vési belénk, hogy a nyugdíjat nem mennykőcsapásként kell fogadni a nyugdíjaztatás pillanatában, hanem készülni kell a „mundérváltásra". Akár már 40 évesen, de 50 év után biztosan. Mert ez egy új életforma, mondja a szerző.

Hogy lehet fölkészülni a rosszra, a sokkra? Talán úgy, hogy nem mint rémséget fogadjuk, hanem mint életünk egy újabb szakaszát, amelyet éppúgy ki kell töltenünk értelmes tartalommal, ahogy az előzőeknél tettük. Szabó doktor nagyon körültekintően és bölcsen nyúl a kérdéshez és végiggondol az olvasóval minden lehetőséget, amely erőt ad arra, hogy ez az átállás és az utána következő idő könnyebb legyen.

A legfontosabb, hogy ne térjünk ki a tények elől, amelyekkel majd úgyis szembe kell néznünk. Emellett jó előre találjunk magunknak olyan időtöltést, szórakozást vagy „kedvtelést", amely kitölti az időnket. Sok kollégánkat tekinthetjük példaképnek, akik rendszeresen képezik magukat, referátumokat, összefoglalókat írnak, megfelelő helyeken képviselik az egészséget, vitatkoznak az orvosi szakma emberi oldaláról, tapasztalataikat felhasználják a társadalmi életben. Vagy éppen aktívabban kezdenek újra zenélni, festeni, sportolni.

Okos tanács: Ne számítson senki arra, hogy majd „behozzák a mulasztásokat", reggeltől estig olvasnak, művelődnek. Szemünk se bírja a terhelést, a naphosszat való ülés-fekvés meg egyenesen káros. Aktív foglalkozások kellenek, olyanok, amelyek igénybe veszik a testet és szellemet. Mint orvosok, tisztában vagyunk vele, az inaktivitás mennyi veszélyt jelent, pláne egy egy elhasználódott szervezetben (elhízás, cukorbaj, magas vérnyomás, köszvény, osteoporosis, reumatoid bajok), korunk népbetegségéről, a depresszióról nem is szólva. Ezeken értelmes életmóddal segíteni lehet, ugyanakkor életkedvét is visszanyeri a magával törődő és magát elfoglaló egyén.

A könyv tartalmáról a fejezetek vallanak: Élettan; Mundérváltás, új életforma; Szellemi kimerültség kipihenésének módja; Az érzékszervek működéscsökkenése; Az emberi kapcsolatok ápolása; Élvezeti szerek; Ízületi bántalmak; A tapintat; Lábunk; Kényes dolgok; A működéscsökkenések enyhítésének eszközei (ebben a fejezetben tisztán orvosi kérdések szerepelnek, mint daganatos betegség segédeszközei, paróka, mellpótlás, anus prae); Unokák ellátása; Nyugdíj megállapítása; Anyagi kérdések.

A könyvet két okból is érdemes forgatni. Egyik az, hogy mi orvosok is kapjunk némi biztatást és segítséget, hogy fel tudjunk készülni a váltásra (ami nem könnyű dolog, sőt fokozottan is nehéz foglalkozásunkban), és azért is, hogy 50, 60 és idősebb betegeinknek ajánljuk. A kezelőorvosnak is segít, ha betegei okos tanácsot és felvilágosítást kapnak egy ilyen értelmes, jól megszerkesztett kis könyvből.

Hankiss János dr.

Rontó Györgyi és Tarján Imre (szerk.): A biofizika alapjai. (Egyetemi tankönyv) Semmelweis Kiadó, Budapest, 1997. 436 oldal, függelék és melléklet

A biofizikával kapcsolatos új és legújabb eredmények felhasználása a biológiában és az orvostudományban oly hihetetlen

mértéket ölt, hogy szinte képtelenség (lesz) azokat egyetlen kötetben ismertetni. A szerzőktől igen nagy önmérsékletet kíván, hogy az újabb és újabb átdolgozások során (a jelenlegi a 8.) könyvük tartalomjegyzéke ne növekedjék oly exponenciális gyorsasággal az újabb kiadások alkalmával, mint ahogy erre a fizika-biofizika legújabb eredményeinek felhasználása csábíthatná őket.

A medikusok egyetemi felvétel elnyerésére fizikából felvételiznek, ezért így a szerzők ezt a stúdiumot alap-, ill. középfokon jogosan ismertnek feltételezve, azonnal a fizikai tudományok magasabb rétegeibe emelik az olvasót, nem tévesztve szem elől, hogy mondanivalójukat biológusoknak, gyógyszerészeknek, orvosoknak szánják, így a hangsúlyokat ezen felhasználási területek elemzésére helyezik. Ez teszi a könyvet nagyon izgalmassá, a vizsgában nem érdekelt olvasó számára is, aki mintegy kitekintve saját szűkebb területéről, magyarázatot nyer ki nem mondott kérdéseire, és az összefüggéseket is meglátja, valamint saját területe és egyéb tudomány-klinikai alkalmazások közötti összefüggésekre döbben rá.

A nyolc fejezet megértését számos figurális és vonalas ábra teszi könnyebbé. Ezen kívül a 9. fejezet, mely az általános táblázatokat tartalmazza egymagában is külön értéket képvisel, mintegy vademecumként eligazítólag a mértékrendszerekről, anyagállandókról, fajlagos elektromos ellenállásokról és törésmutatókról, a fontosabb izotópok adatairól.

A függelék tárgyalja a fénytörést, valamint betekintést nyújt a differenciál- és integrálszámítás elemeibe.

Szemelvényszerűen az 5. kiadással egybevetve: A fényforrások tagolása hőmérsékleti, fémgőzlámpák és lézerekre jobb áttekintést nyújt, mint előzőleg. A lézersugarak keletkezésének és rendezésének magyarázata az új ábrákkal könnyebben érthetővé teszi a jelenség megértését, valamint az optikai lézerek mellett megemlíti már az excimer lézert is.

(Leendő) orvosok számára nagyon hasznos pl., hogy a fény biológiai hatásainak tárgyalása során kiemeli a bőrre és a szemre gyakorolt hatást. Ezért is sajnálom, hogy az ionizáló sugárzásokkal hasonló bontásban nem foglalkozik az „Orvosi tevékenységgel összefüggő sugárterhelések" (3.4.3.2.) című fejezetben, ti. a gyakran nyakra-főre elrendelt CT-vizsgálatoknál érdemes lenne felhívni a figyelmet a gonad- (fiatal nők kismedencei vizsgálata) és a lencsedózisra (ismételt koponya CT-vizsgálatok), hogy a hallgatók orvos korukban már mérlegelhessék a risk-benefit arányt egy-egy vizsgálat indikációjának felállításakor, mert, mint a szerzők helyesen megállapítják: „A kockázatot figyelembe véve az orvos felelős azért, hogy valóban csak a szükséges vizsgálatnak/kezelésnek vesse alá a pácienst".

Nagyon jó, hogy az új kiadás a PET-tel (pozitron emissziós tomográfia) is foglalkozik, mert ezzel a könyvet kézikönyvként használók számára nyújt értékes információt.

Érdekfeszítő fejezet az „Újdonságok a mikroszkópok területén" című, mely már a jövő századot vetíti elénk: ilyen az alagút-elektronmikroszkópos (STM), amelynél külső elektronforrásra nincs szükség, az atomerő mikroszkóp (AFM) és az optikai tárgyközel mikroszkóp (NFOS), melyekkel a minta natív környezetben vizsgálható, valamint a konfokális pásztázó mikroszkóp (CLSM), mely háromdimenziós feloldást tesz lehetővé. Legérdekesebb mégis az optikai csapda és az optikai csipesz, melyek a fény mechanikai hatásait használják mikromanipulációra sejteken belüli struktúrákon, kromoszómákon.

Új fejezettel bővült az „Orvosi elektronika" című fejezet, mely a diagnosztikai képalkotó eljárásokat immár részletesen tárgyalja, s így nemcsak a jövő, hanem a jelen orvosainak is ajánlható, akik még ilyen képzésben nem részesültek, viszont nap mint nap kihívásként szembesülnek ezekkel a módszerekkel.

Természetes, hogy a recenzens elfogult és az egyetemen oktatott saját tárgya (radiológia) és alapstúdiuma (patológia) befolyásolták érdeklődését és ítéletalkotását. De ugyanezt ajánlom a többi kollégának is: ha megszerzik a könyvet, az garantáltan nem fog a polcon porosodni, akár kézikönyvként veszik kezükbe, akár saját szűkebb szakmájuk iránti kíváncsi elfogultsággal, sok hasznos tudnivalóra találnak benne.

Karlinger Kinga dr.

HÍREK

Meghívó

A **Fővárosi Szent István Kórház Tudományos Bizottsága** tudományos ülést rendez.
Időpont: *1998. április 28., kedd, 14.00 óra*
Helyszín: Kultúrterem
Program: Geriatriai medicina.
Előadások:
1. *dr. Molnár Gyula:* Időskori pszichiátriai kórképek
2. *dr. Kokovai Emőke, dr. Kiss Zsuzsanna:* Terápiás lehetőségek az időskorúak neuro-psychiatriai ellátásában
3. *dr. Haszmann Andrea, dr. Magyar Iván György:* Időskori depressio komplex ellátása
4. *dr. Khoór Sándor:* A kardiológiai ellátás geriatriai szempontjai (krónikus komorbiditas)
5. *dr. Raposa Tibor:* Haematológiai kórképek idős korban
Moderator: *dr. Molnár Gyula* c. egyetemi docens
Üléselnök: *dr. Raposa Tibor* egyetemi magántanár

Pszichodramatikus esetmegbeszélő (Bálint) csoportot szervezünk dr. Erdélyi Ildikó pszichoterapeuta-pszichodramatista vezetésével gyakorló orvosok számára. Még nyár előtt tervezünk egy bemutatkozó ülést, utána 1998 őszén indulna a csoport.
Érdeklődni lehet dr. Dobó Katalinnál 1561-016 vagy 06/20/470-415.

Felhívás

A **Magyar Pathologusok Társasága** ebben az évben is megrendezi a *Fiatal Pathologusok Fórumát* 35 év alatti kollégák részére.
A találkozóra *1998. június 19-én* kerül sor a SOTE I. sz. Pathologiai és Kísérletes Rákkutató Intézetben.
A szabadon választott témájú, önállóan végzett munka bemutatását szakértő zsűri bírálja el.
Jelentkezés: dr. Simon Károly főorvosnál. Szent Imre Kórház Pathologiai Osztály,
1115 Budapest, Tétényi út 12–16.
Telefon: 203-3444/116 m.
Határidő: *1998. május 1.*
Felhívom a fiatal pathologus kollégák figyelmét a Fórumon való aktív részvételre!

Ultramark 4+ hasi és hüvelyi vizsgálófejjel eladó. Tel.: 06-94-317-415.

A Mensch Medicin Centrumban, Észak-Pesten a XV. kerületben (M3-as mellett a XIV. kerület határán) igényesen berendezett rendelők kiadók. (Ultrahang, műtői lehetőség)
Fiatal, tehetséges kollégák jelentkezését várjuk.
1155 Budapest, Bulcsú u. 30.
Dr. Mensch Henrik, tel.: 307-0051.

Meghívó

A **Magyar Ortopéd Társaság** tudományos ülésére.
Rendezi a Gyermekortopédiai Szekció *1998. április 27-én,* du. 3 órai kezdettel a SOTE Ortopédiai Klinika (Bp. XI., Karolina út 27.) Nagytermében.
Program:
Szepesi Kálmán: Beszámoló az EPOS (European Pediatric Orthopaedic of Society) 17 és az IFPOS (International Federation of Pediatric Orthopedic Societies) alakuló kongresszusáról. Madrid, 1998. április 1–4.
Szepesi János, Szabó Edit: A csípőficamszűrés helyzete, lehetőségei, aktuális problémái 10 év sonographiás vizsgálat tapasztalatai alapján
Referátum 20'
Barna Judit, Kiss Sándor: Az ultrahangos csípődysplasia szűrővizsgálat időzítése
Marschalkó Péter, Éles László, Kecskés Rudolf: Tapasztalataink az ultrahangos csípőszűrés teljes körű bevezetésével. A „lyukas szűrő" következményei
Zahorán János, Tóth János: Eredményeink az ultrahangos csípőficam szűrésében
Szepesi Kálmán: A septicus csípőízületi arthritis
Referátum 10'
Vízkelety Tibor: A transitorieus csípőízületi arthritis. Az arthritisek differenciáldiagnosztikája
Fazekas Katalin, Szepesi Kálmán: A septicus térdízületi arthritis
Unger Péter, Szepesi János: A csecsemőkori coxitisről és osteomyelitisről 4 esetünk kapcsán
Kecskés Rudolf, Marschalkó Péter: Akut genynyes csípőízületi gyulladás utáni állapot. Remodelláció és kezelés.

Szíves barátja...

Nitro-Dur®

nitroglicerin

...ultravékony mátrix tapasz

- *Hatékony védelem*
  - egyenletes hatóanyag leadás
  - állandó szérumszint
  - elhúzódó hatás
- *Biztonságos alkalmazás*
  - csökkent nitrátterhelés
  - kikerüli a primer enterohepatikus cirkulációt
  - intermittáló kezelés kiküszöböli a nitráttolerancia kialakulását
- *Könnyen kezelhető*
  - egyszerű a felhelyezése és a levétele az arthritises és a parkinsonos betegek számára is
  - a tapasz felnyitása nem okoz gondot
  - bárhová felhelyezhető a szőrrel nem fedett területeken
- *Esztétikus, komfortos viselet*
  - ultravékony (0,139 mm)
  - áttetsző bőrszínű
  - rugalmas, szabad mozgást biztosít
- *Ható- és ragasztóanyaga polimer mátrix szerkezetben,*
  - mikrovékony rétegben oszlik el a tapasz teljes felületén
- *A beteg igényeihez igazodó dozírozhatóság*
  - kétfajta erősség: 0,2 mg/h és 0,4 mg/h
  - egy havi adag: 28 db tapasz dobozonként

Rendelhetőség: Vényre, 70%-os TB támogatással.

Schering-Plough
INFORMÁCIÓS IRODA
1027 Budapest, Kapás u. 11-15.
Tel.: 201-2850

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

A **balatonfüredi DRC Laboratórium** felvesz *molekuláris genetikai munkára pályakezdő vegyészt, orvost vagy biológust.*
A laboratórium részt vesz hazai és nemzetközi genetikai programokban, gyógyszervizsgálatokban.
Olvasás szintű angol nyelvtudás, a molekuláris biológiai munkában való jártasság, az automata DNS szekvenátor és HPLC technikák ismerete előnyt jelent.
Jelentkezés szakmai önéletrajzzal: DRC 8231, Balatonfüred, Pf.: 85, tel.: 87/481-616.

A **Fővárosi Önkormányzat Jahn Ferenc Dél-pesti Kórház** (1204 Bp., XX. Köves u. 2–4.) orvosszakmai igazgatója pályázatot hirdet: *a Mozgásszervi-Belgyógyászati Rehabilitációs Osztályra 1 fő belgyógyász szakorvosi állásra.*
A pályázat elbírálásánál előnyt jelent:
– belgyógyászati szakképesítés vagy legalább néhány éves belgyógyászati osztályon eltöltött gyakorlat;
– más klinikai szakképesítés esetén interdiszciplináris érdeklődés.
Besorolás és bérezés Kjt. szerint, az állás azonnal elfoglalható.

Örkény Nagyközségi Önkormányzat képviselő-testülete *pályázatot hirdet háziorvosi szolgálat* területi ellátási kötelezettségekkel, vállalkozói formában történő elvégzésére.
Feltételek:
– magyar állampolgárság,
– büntetlen előélet,
– orvosi egyetemi végzettség, valamint családorvosi szakvizsga, esetleg arra irányuló, folyamatban lévő tanulmányok,
– letelepülés vállalása Örkényben, melyet szükség esetén lakással tudunk segíteni.
A pályázati anyagnak tartalmaznia kell: személyes és szakmai önéletrajzot.
Határidő: a Népjóléti Közlönyben történő megjelenéstől számított 15 nap.
Az állás a szerződés megkötését követően, július 1-jével betölthető.
Érdeklődni lehet: Örkény Nagyközségi Önkormányzat, 2377 Örkény, Kossuth L. u. 2. Fazekas László jegyző. Tel.: 29/310-020

Az **Országos Onkológiai Intézet** (1122 Budapest, Ráth György u. 7–9.) pályázatot hirdet az Intézet Központi Klinikai Laboratóriumi Osztályára laboratóriumi szakorvosok részére.
Feltétel:
– laboratóriumi szakképesítés,
– önéletrajz
– hozzájárulás ahhoz, hogy az illetékes bizottság a pályázati anyagot megismerje.
Bérezés megállapodás szerint.
A pályázatot a Népjóléti Közlönyben történő megjelenéstől számított 30 napon belül az Országos Onkológiai Intézet főigazgató főorvosának kell benyújtani.

A **Fővárosi Szent István Kórház** főigazgatója pályázatot hirdet az intézet *III. Belgyógyászati Osztályára segédorvosi munkakörbe.*
A meghirdetett állásra 1–2 éves gyakorlattal rendelkező (pályakezdő) orvosok is pályázhatnak.
A pályázatot az intézmény címére (1096 Budapest, IX. Nagyvárad tér 1.) kérjük benyújtani.

A **Fővárosi Szent István Kórház** főigazgatója pályázatot hirdet az intézet *Vérellátó Osztályára szakorvosi munkakörbe.*
A meghirdetett állásra 1–2 éves gyakorlattal rendelkező (pályakezdő) orvosok is pályázhatnak.
A pályázatot az intézmény címére (1096 Budapest, IX. Nagyvárad tér 1.) kérjük benyújtani.

Reménysugár Habilitációs Intézet (1223 Budapest, Kápolna u. 3.) felvételt hirdet *gyermekgyógyász szakorvos, osztályvezető főnővér* részére.
Bérezés Kjt. szerint. Jelentkezés és további információ a főigazgató titkárságán 226-8165-ös telefonszámon.

A **Szent Imre Kórház-Rendelőintézet** (1115 Budapest, Tétényi út 12–16.) *Klinikai Onkológiai Osztályára orvost* keres.
Jelentkezés dr. Moskovits Katalin osztályvezető főorvosnál (tel.: 203-3587).

Várjuk nagy gyakorlattal rendelkező kollégák jelentkezését Budapesttől 50 km-re, főútvonalról megközelíthető magánklinikánk műtéti kapacitásának lekötésére sebészet, plasztikai sebészet, baleseti sebészet, nőgyógyászat, urológia és fül-orr-gégészet szakmákban.
dr Hidas Gábor orvosigazgató. K Klinika 2458 Kulcs, Rózsahegyi út 1. Telefon, fax: 25/251-064.

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 hirdetmények ugyancsak térítésmentesek, 10 sor terjedelemig.

Hungarian Medical Journal

April 26, 1998. Volume 139. No. 17.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

Advances in anaesthesiology in the 90-ies
Incze, F. 1003

CLINICAL STUDIES

Combined intrahepatic chemoembolisation and systemic 5-fluorouracil plus leucovorin chemotherapy for colorectal liver metastases
Pajkos, G., Szentpétery, L., Kristó, K., Izsó, J. 1013

CLINICAL RESEARCH

Results of body composition mesaured by multifrequency impedance in overweight children, healthy children and children with cystic fibrosis
Madarasi, A., Holics, K., Újhelyi, R., Czinner, A. 1019

CASE REPORTS

Iron deficiency anemia caused by an arteriovenosus malformation localized to the distal part of the ileum
Faludi, R., Molnár, L.,Tavakoli, A., Wéber, Gy., László, T., Mezőfi, B. 1025

BIOMETRICS

Basic concepts of probability theory
Dinya, E. 1029

IN MEMORIAM

Professzor Imre Faredin (1922–1997)
Julesz, J. 1033

MARKUSOVSZKY LAJOS MEMORIAL MEETING '98 1035

FROM THE LITERATURE 1039

CONGRESS REPORTS 1058

NEWS 1063

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 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

Orvosi Hetilap

139. évfolyam 17. szám – 1998. április 26.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította – Established by
MARKUSOVSZKY LAJOS
1857

Főszerkesztő – Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes – Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

Szerkesztőbizottság – Editorial Board
Boda Domokos dr., 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 Gézáné 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), K. Tsuji dr. (Tokyo), G. Weber dr. (Indianapolis)

Kiadja a Springer Hungarica Kiadó Kft., Budapest IV., Csányi L. u. 36. 1043.
Levélcím: Budapest., Pf.: 94. 1327.
Telefon: (361) 370-0599. Telefax: (361) 390-9075
A kiadásért felel: a Springer Hungarica Kiadó ügyvezető igazgatója
Szerkesztőség: Budapest IV., Csányi L. u. 36. 1043.
Levélcím: Budapest Pf.: 94. 1327 Telefon: (361) 390-9390. Telefax: (361) 390-9075
Internet elérhetőség: http: // www. pro-patiente. hu
Készült: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 98.28661
Felelős nyomdavezető: Nagy Iván ügyvezető igazgató
INDEX: 25674 – ISSN 0030–6002

ELMÉLETI TÖMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA
1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.

A WHO által ajánlott mennyiségben tartalmaz vas(II)-szulfátot és folsavat

VAS + 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, megnövekedett 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 mucoprotein hozzáadása késlelteti a vas felszabadulását, ily módon megakadályozza túlságosan nagy vaskoncentráció kialakulását, ez csökkenti a mellékhatások gyakoriságát.
Alacsony haemoglobin szint (kb. 100 g/l) normalizálásához (< 150 g/l) napi két drazsé adásával 2 hónapos kezelésre van szükség, de a vasraktárak feltöltődése legalább 3 hónapos kezelés után várható.

Hatóanyagok: 80 mg ferrum (256,3 mg ferrosum sulfuricum sesquihydricum alakjában) 0,35 mg acidum folicum (0,39 mg natrium folicum alakjában) retard drazsénként. Segédanyagként: 80 mg mukoproteint és 30 mg ascorbinsavat tartalmaz.
Színezőanyag: Erythrosin.
Javallatok: Latens vashiány, ill. vashiányos anaemia folsavhiánnyal (pl. terhességben).
Ellenjavallatok: Fokozott vastárolással járó kórfolyamatok: haemochromatosis, haemosiderosis, vasfelhasználási zavarok, sideroblastos anaemiák, thalassaemia, nem vashiányos anaemia; B12 hiányos megaloblastos anaemia. Gyermekkor.
Adagolás: Felnőtteknek:
Enyhe vashiányos anaemiák és latens vashiány: napi 1 retard drazsé szétrágás nélkül, reggeli előtt. Súlyos vashiányos anaemiák: naponta 2-szer 1 retard drazsé szétrágás nélkül, reggel és este 1/2-1 órával étkezés előtt.
3 hét múlva az adag napi 1 drazséra csökkenthető.
A vasraktárak feltöltéséhez a vasterápiát a haemoglobin értékek normalizálódása után még 1-3 hónapon át folytatni kell (napi 1 drazsé reggeli előtt), egészen addig, amíg a serum ferritin tartalma el nem éri a megfelelő szintet.
Mellékhatások: Ritkán enyhe gastrointestinalis panaszok (gyomorfájdalom, hányinger, hányás, meteorismus, székrekedés, vagy hasmenés). Egyes esetekben allergiás reakciók.
Gyógyszerkölcsönhatások: Együttadása tilos:
- dimerkaptollal (toxikus komplexet képez).

Együttadása kerülendő:
- tetraciklinekkel, penicillaminnal, ciprofloxacinnal, acetohidroxamsavval (kelát képződés miatt a vasfelszívódás csökken),

- cholestyraminnal (csökken a vasfelszívódás),
- alumínium-, magnezium-, kalcium só tartalmú antacidumokkal, foszfátokkal és karbon tokkal (vasfelszívódás csökken),
- cimetidinnel (csökken a vasfelszívódás),

Ezek a gyógyszerek és a vas bevétele között legalább 3-4 óra teljen el.
Figyelmeztetés: Mint más vas-készítmény, a Tardyferon Fol a székletet sötétre festi, és így melaenát utánozhat.
Diagnosztikus vizsgálatokat befolyásolja. A benzidin teszt, vagy más occult bélvérzés kimutatására szolgáló vizsgálatok álpozitív eredményt adhatnak. A Tardyferon Fol adá legalább 3 nappal ezen vizsgálatok végzése előtt fel kell függeszteni.
Túladagolás: (mérgezés)
Az előírás szerinti adagolású Tardyferon Fol kezelés 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: kávéaljszerű hányással kísért haemorrhagiás gastritis, erős gyomorfájdal esetleg hasmenés, később székrekedés.
Későbbi tünetek: collapsus, acidosissal kísért convulsiók és néha toxicus hepatitis.
Kezelése: a túladagolt vas lenyelése után röviddel meg kell hánytatni a beteget.
Ezentúl nyers tojás és tej adásával - amely vas complexeket képez -, csökkenthető a va felszívódása. A túladagolt vas lenyelése után egy órán belül kell gyomormosást végez 1 %-os bicarbonát oldattal. Deferoxamin (Desferal inj. Ciba) /kelátképző szer/ haszn ható antidotumként súlyos mérgezésben.
Folsav túladagolása nem fordulhat elő, mivel a Tardyferon Fol csak igen kis mennyiség tartalmaz.
Eltartása: 25 °C alatt fénytől védve.
Megjegyzés + Orvosi rendelvényre.
Csomagolás: 30 db kerek élénk rózsaszínű retard drazsé, törési felülete szürkésfekete. (Robapharm)
Alk. ei. OGYI eng. száma:6145/40/94.

GYÁRTJA:

Pierre Fabre Médicament, Franciaország

Design Kőnives I.

FORGALMAZZA:

RICHTER GEDEON RT.

Fejlődés az anaesthesiologia terén az 1990-as években

Incze Ferenc dr.

Szent Rókus Kórház és Intézményei, Budapest, Anaesthesiológiai és Intenzív Betegellátó Osztálya
(osztályvezető főorvos: Elek Jenő dr.)

Szerző áttekinti az 1990-es években bekövetkezett újdonságokat az anaesthesiologiában: (1) nemcsak a műtéti, hanem általában mindenféle fájdalom csillapítására való törekvés; (2) tudományos alapokon nyugvó vezérfonalak közreadása; (3) állásfoglalások a perioperatív kockázati tényezőkre vonatkozóan; (4) a preemptív analgesia koncepciója; (5) különböző agyi képalkotó eljárások térhódítása az anaesthesiologiában is; (6) az anaestheticumok hatáshelyére vonatkozó vizsgálatok; (7) új illékony altatószerek (desfluran, sevofluran); (8) a xenon nemesgáz alkalmazására irányuló vizsgálatok; (9) új intravénás altatók és fájdalomcsillapító szerek (propofol, remifentanil, S(+)-ketamin, eltanolon) és adagolásuk (TCI); (10) a NO lehetséges kölcsönhatása az anaestheticumokkal; (11) új izomrelaxánsok (mivacurium, rocuronium, cis-atracurium) és a neuromuscularis monitorozás új lehetőségei; (12) a nehéz intubálás kérdése (McCoy és bullard laryngoscop, laryngealis maszk); (13) az új elemek szintézise a gyakorlat kihívásaira: a laparoscopos sebészet, az egynapos sebészet, a minimálisan invazív szívsebészet anaesthesiologiai megoldása; (14) teljes intravénás anaesthesia (a műtét közbeni ébrenlét felismerése); (15) zárt rendszerű anaesthesia; (16) a költségek csökkentése; (17) a számítástechnika és az adatfeldolgozás alkalmazási lehetőségei; (18) szervezeti inézkedések az országosan egységes színvonalú felzárkózás érdekében.

Kulcsszavak: perioperatív kockázati tényezők; új illékony altatószerek; új intravénás altatószerek; új izomrelaxánsok; laparoscopos sebészet; ambuláns vagy egynapos sebészet; minimálisan invazív szívsebészet; teljes intravénás anaesthesia; zárt rendszerű anaesthesia; az anaesthesia költségeinek csökkentése

Advances in anaesthesiology in the 90-ies. Author looks over the novelties in anaesthesiology in the 90-ies; (1) effort to relief not only the postoperative, but in general, every kind of pain; (2) publication of evidence based guidelines; (3) standpoints according to perioperative risk factors; (4) conception of preemptive analgesia; (5) usage of modern brain imaging techniques in anaesthesiology also; (6) researches about the sites, where general anaesthetics exert their effect; (7) new volatile anaesthetics (desflurane, sevoflurane); (8) researches, targeting the use of xenon; (9) new i. v. anaesthetics-analgesics (propofol, remifentanil, S(+)-ketamine, eltanolone) and their administration (TCI); (10) potential interactions between NO and anaesthetic agents; (11) new neuromuscular blocking drugs (mivacurium, rocuronium, cis-atracurium) and the new possibilities of neuromuscular monitoring; (12) question of difficult intubation (McCoy and bullard laringoscopes, laryngeal mask); (13) synthesis of the new elements for the challanges of the surgical practice: the anaesthesiological solution of laparoscopic surgery, one-day surgery, minimally invasive heart-surgery; (14) TIVA (recognition of awareness during operation); (15) closed circuit anaesthesia; (16) reduction of expenses; (17) application of computer and data management techniques; (18) organizational steps in order to achieve an integrated standard throughout the country.

Key words: perioperative risk factors; new volatile anaesthetics; new i. v. anaesthetics-analgesics; new neuromuscular blocking drugs; laparoscopic surgery; ambulatory or one-day surgery; minimaly invasiva heart-surgery; TIVA; closed circuit anaesthesia; reduction of expenses of the anaesthesia

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány

Rövidítések: ACT = activated clotting time = aktivált alvadási idő, az adequat alvadásgátlásnak, ill. annak megszűnésének a mértéke (norm.: 140–160 mp); ASA = American Society of Anesthesiologists = Amerikai Anaesthesiologusok Társasága (I–V-ig terjedő kockázati skálát dolgozott ki); CO = szén-monoxid; CVP = central venous pressure = centrális venás nyomás; DHBP = dehidrobenzperidol; ED_{95}: 95%-os neuromuscularis blokádot okozó hatásos adag; GABAA = gamma-amino-butyric-acid-antagonist = gamma-amino-vajsav-antagonista; ICP = intracranial pressure = koponyaűri nyomás; ITO = intenzív terápiás osztály; MAC = minimális alveoláris koncentráció = az az alveoláris koncentráció, ami mellett a kísérleti patkányok 50%-a nem reagál a bőrmetszés fájdalmára; MAITT = Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság; NO = nitrogén-monoxid; OGyI = Országos Gyógyszerészeti Intézet; PCA = patient controlled analgesia = a beteg által vezérelt fájdalomcsillapítás; PET = pozitron emissziós tomográfia; SPECT = single photon emission computed tomography = egyetlen foton emissziós komputertomográfia; TCD = transcranialis Doppler; TCI = target controlled infusion = állandó vérszintet célzó infúziós rendszer; TIVA = teljesen intravénás anaesthesia; ZRA = zárt rendszerű anaesthesia

Az anaesthesiologia fejlődésének egyik tényezője az orvosi alap- és alkalmazott klinikai kutatás haladása és az ezen alapuló újabb szemléletek és felfogások, melyek lehetővé tették a ma megkívánt, tudományos bizonyítékokon nyugvó klinikai gyakorlatot („evidence based medicine"). Ebben elsősorban a prospektív, randomizált, kontrollált tanulmányokra lehet támaszkodni.

A másik tényező az, hogy a szakma fejlődése szoros kapcsolatban áll a gyógyszer-vegyipar és a műszer-elektronikai-számítógépes ipar újabb eredményeivel. Az orvostudomány és az ipar kölcsönösen húzza egymást előre.

Az anaesthesiologia aránylag behatárolt terület (volt, de ma ebben is látunk változást), itt könnyebb a fejlődés tételes ismertetése. Ezen összefoglaló referátumban erre teszünk kísérletet.

Az anaesthesiologia ellátási területe – legalábbis az USA-ban – egyre inkább túllép a műtőn, és a műtéti fáj-

dalom csillapításán kívül átveszi *általában* a fájdalom csillapítását, beleértve a diagnosztikai és terápiás beavatkozások, az idült, nem műtéti és a rákbetegség okozta fájdalmat is. Az Amerikai Szakvizsga Bizottság 1993 óta az anaesthesiologus szakorvosoknak kiegészítő képesítő bizonyítványt ad *a fájdalom kezeléséből.* Egyévi gyakorlati képzés és írásbeli vizsga letétele után (1998-ig elfogadnak 1 éves főmunkaidejű gyakorlati tapasztalatot is), 1994 végéig 834 kiegészítő képesítő bizonyítványt adtak ki (54). Az amerikai társadalom elvárja az anaesthesiologusoktól a fájdalommentes közérzet biztosítását minden helyzetben és minden életkorban [PCA-val, epidurális anaesthesiával (opioidokkal, helyi érzéstelenítőkkel, alfa$_2$-adrenerg-agonistákkal végezve)]. Ez a megközelítés elősegíti a betegek élettani, immunológiai és pszichés gyógyulását (43).

Az utóbbi években az Amerikai Anaesthesiologusok Társasága (ASA) szinte folyamatosan ad ki *gyakorlati vezérfonalakat.* Ezek kialakításához felhasználják a tudományos irodalom legalább 2000 (!) közleményből leszűrhető bizonyítékait, legalább 50 szakember véleményét, nyílt vitafórumok állásfoglalásait, kipróbálják a klinikai alkalmazhatóságot és az irányelveket időről időre revíziónak vetik alá. Egy-egy vezérfonal kidolgozása 1–2 évig tart, 100 000–150 000 dollár költséggel (41).

Az első vezérfonalat 1993-ban tették közzé a pulmonalis arteriás ballonkatéter alkalmazásáról a műtőben és az intenzív osztályon. A második – ugyancsak 1993-ban – a nehéz intubálás gyakorlatával foglalkozott, a harmadik 1995-ben jelent meg és felölelte a perioperatív fájdalom kezelését, a negyedik – 1996-ban – a nem anaesthesiologus orvosok által a műtőn kívül végzett szedálással és fájdalomcsillapítással foglalkozott és kitért a beteg vizsgálatára, monitorozására, O_2-adásra, szövődményekre, ébredésre.

Az ötödik vezérfonal tárgya a vérkomponens-terápia (1996). Erre azért volt szükség, mert a vérátömlesztések felét a perioperatív periódusban végzik, többnyire az anaesthesiologus felügyelete alatt. Egyik fontos megállapítása, hogy vvs-szuszpenzió adását sohasem indikáljuk csupán egy önkényes Hgb-érték alapján, különösen nem, ha ez 10,0 g/100 ml fölött van. 6,0 g/100 ml *alatt* viszont csaknem mindig szükség van transfusióra. Hasonló álláspontot foglal el *Széll és István* (44), valamint a magyar Transzfuziológiai, az Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás és Sebészeti Szakmai Kollégium közös módszertani levele (48).

A hatodik vezérfonal (1996) a transoesophagealis echocardiographia (TEE) perioperatív alkalmazásának a javallataival foglalkozott. A TEE alkalmazása a műtőben ugrásszerűen megnőtt az utóbbi években. Értékes eszköz a szívbillentyűk és a szív veleszületett fejlődési rendellenességeinek műtétei közben és a mellkasi aorta sérülésének vagy dissectiójának a gyanújakor. Nem alkalmas viszont a myocardialis perfusio műtét alatti megítélésére vagy az aortocoronariás bypass átjárhatóságának bizonyítására. A vezérfonal részletesen foglalkozik a TEE alkalmazására való kiképzéssel is.

A hetedik vezérfonal tárgya a rákos fájdalom kezelése, elsősorban nem invazív, perorális és parenteralis módszerekkel. 1997-ben jelenik meg az idült fájdalom kezelésével foglalkozó vezérfonal (47).

A magyar szakmai kollégium is sorozatosan adott ki ajánlásokat, állásfoglalásokat, irányelveket, módszertani leveleket ebben az évtizedben, amelyek az országon belüli színvonalkülönbségek felszámolását és a korszerű elveknek a gyakorlatba való átültetését szolgálták (2, 3, 33).

Az amerikai vezérfonalak kidolgozásakor azonban nyilvánvaló lett, hogy sok gyakorlati kérdésre nincs egyértelmű válasz. Az anaesthesiologia csak most kezdi gondosan vizsgálni a különböző párhuzamos eljárások, gyógyszerek, beavatkozások hatását a beteg sorsának kimenetelére.

Példa erre a *perioperatív kockázati tényezők* vizsgálata (41). Kőmetsző helyzetben végzett műtétek alkalmával az alsó végtagok idegkárosodásának (neuropathiájának) kialakulása 4 óránál hosszabb műtétek után kisebb, mint 20 kg/m^2 testtömegindex esetén és dohányosoknál várható. A regionális anaesthesiának nincs ebben szerepe, mint ahogy a n. ulnaris elhúzódó postoperativ károsodásában sincs. Utóbbi férfiakon, elhúzódó kórházi bentfekvéskor és a testsúly extremitásaikor fordul elő leginkább (41).

Az epiduralis anaesthesia alkalmazása szülési fájdalomcsillapításra felvetette annak a kockázatát, hogy a szülés elhúzódik és gyakrabban kell császármetszést végezni (41). Újabb, prospektív, randomizált vizsgálatok tisztázták, hogy a korán (cervix dilatatio <5 cm) alkalmazott epiduralis analgesia, oxytocinnal vagy anélkül, nem teszi gyakoribbá a szülés műszeres vagy császármetszéses befejezését (41).

Újabban azt is kimutatták, hogy a perifériás érműtétek szövődményeit nem befolyásolja az anaesthesia megválasztása, legyen az akár regionális (epiduralis vagy spinalis), akár általános (41).

A betegek bélműtétek közben való lehűlése (35 °C) 3×-osra növeli a sebfertőzések kockázatát, sőt az is bebizonyosodott, hogy a szívbetegek nem szívműtétei közben való lehűlés a kóros cardialis történéseket és a kamrai tachycardiát szignifikánsabban gyakoribbá teszi a postoperativ szakban (16). Ezekből az a tanulság, hogy gondoskodni kell a betegek műtét közbeni melegítéséről (41).

Multicentrikus, randomizált vizsgálatok igazolták, hogy a coronariabetegek nem szívműtéteinél előforduló perioperatív szívhalált szignifikánsan csökkentette β-blokkolók profilaktikus alkalmazása (41).

Számos más vizsgálat is folyamatban van azokkal a problémákkal kapcsolatban, amelyekkel az anaesthesiologus naponta kell szembenézzen. Ezek eredményei befolyásolni fogják a szakma klinikai gyakorlatát (41).

Az utóbbi években új koncepciót javasolnak a postoperativ fájdalom csökkentésére: *preemptív* (megelőző) *analgesia* (41). Ez azon az elméleten alapszik, hogy a műtét utáni fájdalmat a központi idegrendszerbe befutó szenzoros impulzusok feldolgozásának zavara fokozza. Ezt a feldolgozási zavart a műtét okozta káros ingerek váltják ki, még akkor is, ha a beteg alszik. Ezen ingerek idegi blokádja helyi érzéstelenítőszerekkel, szisztémás vagy epiduralis opioidokkal a műtét előtt, alatt vagy után, csökkenti a műtét utáni fájdalmat. Ha a nociceptiv ingerek blokádja teljes és átnyúlik a korai postoperativ periódusba, impresszionáló eredmények érhetők el (41).

A *műtéti izomellazító szereket* egyre növekvő mértékben alkalmazzák az intenzív osztályokon – a hazai szervezeti mintával ellentétben – Amerikában nem anaesthesiologusok is. E gyógyszereket sokszor igen hosszú időn át adják, azonos, nem csökkenő dózisban és megfelelő monitorozás nélkül. Ennek a következménye hónapokig tartó izomgyengeség lehet. A hibás adagoláson kívül számos egyéb ok is eredményezheti az acetil-kolin recep-

torok dysregulatióját. Ebből az a tanulság, hogy az intenzív osztályon egyénileg kell mérlegelni az izomrelaxánsok javallatát, adagolását és alkalmazásuk időtartamát. A neuromuscularis működés monitorozása *kötelező*. A legbiztosabb a lehetőség szerinti mellőzésük (41).

A *transcranialis Doppler (TCD)* vizsgálat az utóbbi években anaesthesiologiai monitorrá lett. Értékes módszer az agyi vérátáramlás gyógyszerek okozta változásainak számszerűsítésében, pótolva sokkal drágább eljárásokat. Segítségével meghatározható a N_2O és az illékony anaestheticumok agyi vasodilatator hatása, amit emelkedett ICP esetében fontos ismerni. A cerebrovascularis reaktivitás (betegség vagy gyógyszer okozta) változása is vizsgálható segítségével. Tanulmányozható az opioidok gyors és átmeneti hatása a cerebralis perfusióra, nemkülönben felismerhető a szívmotor mellett kialakuló ICP-emelkedés és követhető annak kezelése (41).

Az anaesthesiológusok egyre inkább felismerik az agy vizsgálatára alkalmas *képalkotó eljárások:* pozitronemissziós tomográfia (PET), xenon komputertomográfia, single-photon emissziós komputertomográfia (SPECT) felhasználási lehetőségeit is. Ilyenek: az agyi anyagcsere helyi változásai propofol hatására, a midazolam, a N_2O vagy a fentanyl, sőt maga a fájdalom okozta regionális elváltozások, az agyi véráramlás N_2O-tól vagy volatilis anaestheticumoktól bekövetkező redistributiója (41).

Ezekkel a módszerekkel új lehetőség támadt az anaestheticumok és analgeticumok hatásmechanizmusának tanulmányozására.

Vajon *hol hatnak az anaestheticumok?* Az anaesthesia: a sebészi incisióra válaszoló mozgás elmaradása, a hemodinamikai és endokrin válasz tompulása, az öntudat és emlékezés elvesztése. Mindegyik összetevő az altatószer egy-egy specfikus agyi struktúrára való hatásának a következménye.

Újabb vizsgálatok szerint a fájdalmas ingerre adott motoros választ az anaestheticumok a gerincvelőben gátolják és nem az agyban. Az anaestheticumok potenciáját (MAC) patkányok decerebrálása nem befolyásolja, sem az agy és a gerincvelő szétválasztása. Ha egy inhalációs altatószer csak a fejre hathat, kétszer akkora MAC-ra van szükség az anaesthesiához, mint normálisan (41). Bár továbbra is úgy hisszük, hogy az agy az eszméletvesztés hatáshelye, a fájdalmas ingerre történő mozgási válasz modulálása a gerincvelőben következik be. Ennek az lehet a klinikai vonzata, hogy az analgesiát és a hypnosist kis adag (a szívet nem deprimáló) inhalációs szerrel lehet létrehozni, alfa$_2$-adrenerg-agonistákkal vagy anticholinerg szerekkel kombinálva, melyek főleg a gerincvelőre hatnak.

Újabb vizsgálatok is az anaestheticumok szelektivitása mellett szólnak (17). A legérzékenyebb területek a gyors neurotransmitter-kapukkal ellátott szinaptikus ioncsatornák és kevésbé érzékenyek a feszültségkapukkal működő axoncsatornák.

Emlősökben a legtöbb anaestheticum gátolja az izgató nikotin-acetil-kolin (nACh) receptor (agonisták által kiváltott) aktivitását, viszont a gátló GABAA – és glicin – receptorokat az anaestheticumok potenciálják és a receptorcsatornák az általános anaestheticumok valószínű célpontjai. Az aktiválásnak és potenciálásnak molekuláris mechanizmusai vannak. Annyi bizonyosnak látszik, hogy az anaesthesia mechanizmusának egyetlen hatáshelyre való lokalizálása lehetetlen (47).

Az anaesthesiának nem volt még olyan évtizede, amelynek során annyi új inhalációs, intravénás és helyi érzéstelenítő, valamint izomellazító szert vettek volna használatba, mint a 90-es években. A kutatás ugyanis folyamatos ún. „ideális" szerek után, hogy az anaesthesiológia minél jobban és biztonságosabban tehessen eleget a manuális szakmák haladása által felvetett kihívásoknak.

Új inhalációs altatószer az 1995-ben bevezetett *desfluran* és az 1996-ban bevezetett *sevofluran* (11, 28). Mindkettő fluorozott szénhidrogén, mindkettő rosszabbul oldódik vízben (vérben), mint az eddigi volatilis szerek (csak az N_2O-dal mérhetők össze), ezért a narcosis bevezetése, mélységének változtatása és az ébresztés gyors. A desfluran csípős illata miatt nem alkalmas gyermekeknél az inhaláció bevezetésére. 0,02%-a metabolizálódik, trifluoroecetsav keletkezik belőle, ami csak igen ritkán okoz hepatitist. A sevofluranból több mint 50 µl/l serumkoncentrációjú fluoridtartalmú metabolit képződik, az elnyelő szóda hatására pedig az ún. „A-vegyület", ezek azonban mégsem okoznak vesetoxicitást, mert ez az újabb ismereteink szerint az intrarenalis metabolizmus sebességétől függ (37). Az USA-ban azonban nem ajánlják 2 l/percnél kisebb frissgáz-áramlás melletti használatát, az „A-vegyület" felhalmozódásának elkerülésére.

A desfluran MAC-ja 6,0 (kevéssé potens), adagolásához speciális, elektromos árammal működő vaporizátor szükséges, a sevofluranhoz – melynek MAC-ja 2,05 – ilyen nem kell.

A desflurán koncentrációjának *gyors* emelése szimpatikus izgalmat vált ki; a pulzusszám és a vérnyomás nő, ez azonban fokozatos emeléssel, vagy 3 µg/kg fentanyl adásával elkerülhető. Ilyen rendszabályra sevoflurannal nincs szükség.

A két altatószerrel gyakoribb a hányinger, hányás, mint az iv. propofollal, de áruk csak feleannyi, a narcosis mélységét pedig néhány légvétellel gyorsan lehet változtatni, függetlenül a megoszlástól és metabolizmustól, ami viszont az iv. szerekkel előidézett narcosis mélységét nagyban befolyásolja (28).

Nem új anyag ugyan, és nem is vezették be a gyakorlatba, mégis említést kell tenni azokról a kísérletekről, amelyek a *xenon nemesgázzal* folynak a N_2O helyetesítésére. A xenon altató hatása 1946 óta ismert, potensebb, mint a N_2O (MAC-ja 71%), amellett az altató-operáló személyzetre, a környezetre ártalmatlan. Drágasága miatt a magas nyomáson lehűtve folyékonnyá váló gáz visszanyerésére, illetve recirkuláltatására folynak a technikai próbálkozások, ugyanakkor folyamatban van orvosi előnyeit tisztázó multicentrikus vizsgálat is (15).

Az inhalációs szerek adagolásával kapcsolatban új fogalom is született: *MAC-awake.* Ez az amnesiát meghatározó változó: az az alacsony kilégzés végi alveoláris koncentráció, amely mellett intraoperatív emlékek felidézése minimális, illetve amely az altatás alatt a betegnek adott parancsokat elnyomja. A MAC-awake a bőrmetszés fájdalmát 90%-ban kikapcsoló – 1,3 – MAC-érték 40%-a (9).

A CHF_2-gyököket tartalmazó inhalációs altatószerekkel kapcsolatos új felismerés, hogy belőlük használaton kívül álló (tartalék, hét vége) altatógépekben lévő, nedvességtartalmát vesztett, kiszáradt *elnyelő szóda hatására CO hasadhat le.* Ennek mértéke csökkenő sorrendben: desfluran, enflurán, izoflurán, halotán, sevofluran (14). Legalább 4,8% nedvességtartalmú szóda (normális víztartalom 15%) már nem képez CO-ot. Száraz szódában a hőmérséklet emelkedése és az altatószer magasabb koncentrációja fokozza a CO-képződést. A szövődmény

megelőzhető friss elnyelő szódával és legfeljebb 2–3 l/perc, de akárcsak 0,5 l/perc frissgáz-áramlással, ami nem szárítja ki a szódát. A low flow anaesthesia egyenesen megelőző hatású, mivel fokozza a légzőkör nedvességtartalmát: 6 órás zárt rendszerű altatás után a betegek COHb koncentrációja csak 0,4%-kal emelkedett. A CO-mérgezés mértéke: I_{tox} = CO koncentráció (ppm) × expozíciós idő (óra). Ha ez a szorzat 300, akkor még nem jelentkeznek tünetek, 600-nál már kezdődnek, 900-nál fejfájás, hányás tapasztalható, 1500 pdig életveszélyes állapotot jelent.

Az *új intravénás altatószerek* sorát a *propofol* nyitotta meg. Igaz, hogy története még 1983-ra nyúlik vissza, ekkor vált külföldön hozzáférhetővé klinikai kísérletek számára, majd 1986-ban Angliában, 1989-ban pedig az USA-ban engedélyezték alkalmazását. Itthon – *Betlérivel* és *Ugocsaival* párhuzamosan – mi végeztük az OGyI törzskönyvezéséhez szükséges klinikai vizsgálatokat, melyek jegyzőkönyvét 1989. december 22-én nyújtottuk be, így magyarországi törzskönyvezésére 1990-ben került sor (12, 35).

Vegyileg 2,6-diisopropylphenol. Szójaolajban és tisztított tojásfoszfatida vizes oldatában emulgeálva, *tartósítószer nélkül* ampullázzák, 1%-os töménységben. Farmakokinetikája addig egyedülálló: felezési ideje 1,8–4,1 perc, metabolizmusáé 34–50 perc, a zsírszövetből való visszatérésé 184–382 perc. Nem kumulálódik, bolusban vagy infúzióban adható, a TCI-hez szükséges szoftvert eddig propofolra dolgozták ki (l. később).

A vérnyomást és a légzést dózisfüggően deprimálja, de kevésbé, mint a methohexital. Gyors és kellemes bevezetést (28) és gyors, hányingermentes ébredést biztosít, az izofluránhoz és enfluránhoz képest (35). Forradalmasította a rövid műtétek anaesthesiáját, sőt lehetővé teszi a betegek műtét közben való felébresztését is: Cotrel–Dubousset scoliosisműtét vagy hangszalagbénulás electromyographiás vizsgálata során.

Remifentanil (1). Igen rövid hatású szintetikus opioid, μ (mű)-receptor-antagonista, lebomlása májtól és vesétől függetlenül a metil-észter kötésének nem specifikus esterázok által való bontásával történik, inaktív metabolitokra. A fentanyllal azonos potenciája van, de sokkal rövidebb idő alatt hat, eloszlási volumene kicsi, felezési ideje rövid, a hatás többórás folyamatos infúzió (0,5–0,25 μg/kg/perc) után is gyorsan (10–15 perc alatt) megszűnik. Nincs reziduális postoperatív légzésdeprimáló hatása – de az analgesia is azonnal megszűnik. Hypnoticus hatása gyenge, ezért propofollal vagy inhalációs szerekkel kell kombinálni.

S (+)-ketamin (1). Ez az 1960 óta ismert racem vegyület optikailag balra forgató enantiomerje. Az eredeti racem vegyületben a két enantiomer hatása nem adódik össze, hanem a balra forgatóé gyengül. A tiszta balra forgató enantiomerből felényi adag is elegendő, mert sokkal erősebb hypnoticus hatású, mint az R (–)-ketamin. Farmakológiai profilja is kedvezőbb, mellékhatása kevesebb. Propofollal kombinálva jó analgeticum, légzésdepresszió nélkül. Gyors az ébredés, enyhe a pszichovegetatív izgalom. 1997. május 1-jétől került forgalomba.

Eltanolon (pregnanolon) (1). Szteroid vegyület, erős hypnoticum, hormonális hatás nélkül. Terápiás szélessége nagy. Hemodinamikai és respirációs mellékhatása csekély. Döntő hátránya, hogy a vér és az agy közötti egyensúlyi félidő hosszú, 8 perc, ami miatt rosszul kormányozható. Mellékhatása a nem akaratlagos mozgás, a lehetséges proconvulsiv hatás és a gyakori urticaria. Ezek miatt a klinikai kipróbálást 1996. februárban leállították.

Az ultrarövid hatású iv. szerek (propofol, remifentanil) új típusú adagolást kívánnak meg: *Target Controlled Infusion (TCI)* (magyarul talán: állandó vérszintet célzó infúzió). Ez komputervezérelt infúziós módszer (1, 39), mely adott szer farmakokinetikai adatai alapján, 3 compartmenttel számolva, meghatározza az infúziós ráta időbeli lefolyását (fokozatos csökkentését), hogy a hatáshelyen a plazmakoncentráció folyamatosan a kívánt hatékony szinten maradjon. Ez a technika feltételezi, hogy a gyógyszerhatás arányos a plazmakoncentrációval, valamint hogy utóbbi ismert. A szoftver meghatározza a telítő dózist (bolust), amit fenntartó infúzióval folytat úgy, hogy a kívánt plazmakoncentráció állandó maradjon. Ilyen infúziós pumpa egyelőre csak a propofolra van kidolgozva: meg kell adni a beteg korát, súlyát és a kívánt plazmakoncentrációt (10).

Az intravénás szerek adagolásával, illetve farmakokinetikájával kapcsolatban két új fogalom is született. Az egyik: *context sensitive halftime*. Ez azt mondja meg, hogy egy adott szer koncentrációja mennyi idő múlva csökken az adagolás megszüntetése után 50%-kal a centrális compartmentben? Nem azonos a klasszikus felezési idővel.

A másik: *releváns hatáshelyi koncentrációcsökkenési idő*: Adott szer koncentrációja mennyi idő múlva esik a hatáshelyen az ébredési koncentráció alá? Ennek ismeretében megállapítható, hogy a remifentanil, ketamin, propofol, etomidát alkalmas a gyors ébresztésre, de a diazepam, thiopental nem.

Önkéntelenül felmerül a kérdés, hogy a nemrég felfedezett és a szervezetben csaknem mindenütt jelen lévő, pluripotens *NO molekula* milyen kölcsönhatásban van az altatószerekkel? Nos, eddig alig figyeltek arra, hogy az anaestheticumok hogyan hatnak a NO-szintézisre s a NO közvetítette szabályozási folyamatokra, másfelől arra sem, hogy a NO befolyásolja-e az anaestheticumok hatásmechanimusát és erősségét?

Annyit tudunk, hogy a gyulladásos cytokinek (IL β1, TNFα, INF-γ) indukálják a NO-szintézist. A volatilis anaestheticumok ilyen hatására nézve a vizsgálatok egymásnak ellentmondók. Fordított összefüggés talán biztosabban állítható: a NO-szintézis gátlása csökkenti a halotán és az izoflurán MAC-ját, vagyis az öntudat szintjét leszállítja, az analgesiát, az anaesthesiát és a szedálást erősíti. Másfelől, fokozott NO-szintézis emeli az inhalációs szerek MAC-ját, csökkenti potenciájukat. Az iv. thiopentalról *in vitro* kimutatták, hogy az inducibilis NO-szintáz expresszióját fokozza.

Mindenesetre, az eddigi vizsgálatok száma és összehangoltsága kevés bármilyen határozott vélemény kialakításához (31).

Az elmúlt években *új helyi érzéstelenítő* is forgalomba került: a *ropivacain* (47). Amid típusú, tiszta (S)-enantiomer, szemben az összes többi helyi érzéstelenítőszerekkel, amelyek mind racem vegyületek. Vegyileg hasonlít a bupivacainra, de annál lényegesen kisebb a cardio- és neurotoxicitása. Regionális, epiduralis és spinalis érzéstelenítésre alkalmas.

Az utóbbi években 3 *új izomrelaxáns* is használatba került (13).

Mivacurium. Rövid hatású, nem depolarizáló benzyl-izochinolin származék. A plazma-kolineszteráz enzimatikusan, gyorsan inaktiválja, de hatása neostigminnel is felfüggeszthető. Hátránya, hogy hisztamint szabadít fel és függ a plazma kolineszteráz mennyiségétől, illetve aktivitásától. 0,2 mg/kg-ról (= 3 × ED_{95}!) 2,5 perc múlva már intubálható a beteg, hatása 15–20 percig tart, így áthidalja a succinylcholin és a közepes hatástartamú relaxánsok közötti űrt. A hisztaminfelszabadítást H_1–H_2 antagonistákkal való praemedicatióval csökkenteni lehet.

Rocuronium. Nem depolarizáló aminoszteroid származék, mely az epével ürül ki változatlan formában. 2 × ED_{95} (= 0,6 mg/kg) 60 másodperc múlva már jó intubálási feltételeket biz-

tosít. Átlag 45 percig hat. A keringés stabil, hisztamint nem szabadít fel.

Cis-atracurium. Ez is benzyl-izochinolin származék, az atracurium egyik sztereoizomerje, de annál 5× hatékonyabb. Hofmann-eliminációval válik hatástalanná, függetlenül a máj és vese állapotától. 0,1 mg/kg beadása után 3–4 perccel lehet a beteget intubálni. Hatása 45 percig tart. Nem szabadít fel hisztamint és kevesebb laudanosin keletkezik belőle, mint az atracuriumból.

1994. szeptemberben Koppenhágában konszenzuskonferencián *standardizálták* az *izomrelaxánsokkal kapcsolatos paramétereket* és a klinikai vizsgálatok módszereit (49).

ED_{95} = 95%-os neuromuscularis blokádot okozó adag.
Intubációs adag = 2 × ED_{95}
Hatásbeállási idő = az injekció kezdetétől a maximális blokádig eltelő idő.
DUR_{25} = klinikai hatástartam: az injekciótól a blokádnak a kiindulási érték 25%-ára való lecsökkenéséig tartó idő (ezalatt van kellő sebészi relaxáció).
DUR_{95} = összhatástartam: az injekciótól a kiindulási érték 95%-os megszűnéséig terjedő idő = 2 × DUR_{25}. Ilyenkor szabad extubálni.
RI = recovery index, rendbejöveteli idő: a neuromuscularis blokád 25 és 75%-os megszűnése közötti idő. Ez független a beadott adagtól, a többi paraméter dózisfüggő.

A *neuromuscularis monitorozás* lehetővé teszi a beteghez és a műtéthez igazított, egyéni adagolást. Ellenőrizhető az ismétlő adag szükségessége, az antagonizálás optimális időpontja és hatása. A klinikai gyakorlatban megfelelő monitorozási módszer az *accelerometria*, mely az izomösszehúzódáskor létrejövő gyorsulást keramikus szenzorral (piezoelemmel) méri. Kiszámítja és megjeleníti a négyszeres inger (= Train of Four = TOF: 2 mp alatt 4 egyszeri inger sorozata) 4. ingerére adott választ az első ingerre adott válaszhoz viszonyítva: train of four ratio = TOFR. Ha ez ≥0,7, akkor a blokádnak az extubáláshoz megfelelő mértékű megszűnéséről van szó (13).

Örökzöld téma a *nehéz intubálás* (34). Ennek leküzdésére is születtek új eszközök. A *McCoy-laryngoscop* (18) lapocának a hegye felbillenthető, túlzottan hátrahajló epiglottis felemeléséhez. A *bullard laryngoscop* (30) a hagyományos laryngoscop kombinációja száloptikás eszközzel, és 3,7 mm ø-jű szívó-öblítő, O_2-t adó vagy gyógyszerelő csatornával. A lapoc olyan lapos, hogy egészen csekély szájnyitáskor is bevezethető és meglepően hatékony.

A legnagyobb „karriert" azonban az ún. *gégemaszk (laryngealis maszk)* futotta be, melynek kifejlesztése már 1981-ben, ipari előállítása 1988-ban megkezdődött és azóta egyre jobban bekerült az anaesthesiologiai rutinba.

Ez az intratrachealis tubushoz hasonló, proximális végén standard tubuscsatlakozóval ellátott, distalis végén 45°-ban lemetszett csőhöz csatlakozó, kicsinyített arcmaszkhoz hasonló, felfújható peremmel ellátott ellipszoid maszk, mely légmentesen a gégebemenet köré tapad, azt azonban szabadon hagyja (45). Bevezetése vakon, laryngoscop és relaxáció nélkül történik, a művelet nehéz vagy lehetetlen intubáláskor is sikerül, a beteg jól tűri. Ha nincs szükség 20 vízcm-nél nagyobb belégzési csúcsnyomásra, akkor a légmentesség is jó. Esetleges légúti obstrukciós tünetek jelentkezésekor először a narcosist kell mélyíteni (reflexes okok erre megszűnnek) és csak ezután kell a maszk helyzetén igazítani, miután a perem felfújását csökkentettük. Hasznos alternatív eszköz, amelynek bronchoscopia, ambuláns sebészet és resuscitatio közben is helye van.

Az új gyógyszer-vegyipari termékeken kívül az anaesthesiologiai műszerezettség fejlődése: új altatógépek, melyek mindenben megfelelnek a kis frissgáz-áramlású és teljesen zárt altatási módszerek követelményeinek (Dräger Physioflex, Datex-Engström AS/3, Medec Delta Libra, Ohmeda–Hewlett-Packard Excel 210, Siemens Servo Anaesthesia System stb.), a jet-lélegeztető készülékek anaesthesiologiai alkalmazása (21), az új multiparaméteres monitorok, melyek a volatilis altatószereken kívül O_2-t, CO_2-ot, N_2O-ot, SpO_2-ot mérnek, a légzésmechanikai görbéket és hurkokat kirajzolják (25), lehetővé tették a sebészi technika fejlődése (laparoscopos sebészet, minimálisan invazív szívsebészet korai extubálással, egynapos sebészet, gégészeti mikrosebészet) által felvetett kihívásokkal való megbirkózást, a munka-, környezetvédelmi és költségkímélési szempontok érvényesítését.

A *laparoscopos sebészet* (28) feltétele a hasüreg feltöltése CO_2 gázzal, ami hirtelen megnöveli a prae- és afterloadot, ez pedig a CVP, PCWP és a systolés vérnyomás emelkedését és a szívindex kisebb-nagyobb csökkenését vonja maga után. A tüdő térfogata és compliance-a csökken (4). Az intraabdominális nyomás megnövekedéséhez hozzá kell adni a különböző testhelyzetek hatását: a Trendelenburg-helyzet tovább rontja a hemodinamikai zavarokat, a töltőnyomás és a vérnyomás nő. A Trendelenburg-helyzet kedvezőtlenül hat az intracranialis és a szemnyomásra is. Emellett hatásos és mély anaesthesia kívánatos a műtéthez. A laparoscopos műtétekre a hemodinamika gyors és kifejezett változása jellemző. A műtét végén a hasűri nyomás normalizálása, a testhelyzet vízszintesbe való hozása és a műtéti stress megszűnése hirtelen következik be, ennek megfelelően könnyen kormányozható, de potens anaestheticumokra van szükség (amilyen a desfluran és a sevofluran), hogy a gyorsan változó körülményekhez alkalmazkodva tudjuk vezetni az anaesthesiát. A gyakori postoperativ hányinger, hányás ellen új serotonin-antagonistákkal (on-dansetron, granisetron) vagy kis adag DHBP-vel lehet hatásosan védekezni (28).

Ambuláns vagy egynapos sebészet (2, 3). Ennek elveit a közelmúltban az alábbiakban foglaltam össze (23): A beteg megválasztása alapvető fontosságú: ASA I–II.; III. csak akkor, ha egyensúlyban van. Az életkor extremitásai nem alkalmasak; a betegnek megfelelő IQ-ja és pszichoszociális háttere kell legyen. Fontos a műtét előtti betegvizsgálat (anamnesis, fizikális vizsgálat, vizelet, vérkép, vércsoport, 40 év fölött EKG, mellkas rtg. sz. e. célzott vizsgálatok). Az elvégezhető műtéteket már előre körül kell határolni: legyenek 90 percnél rövidebbek, ne járjanak vérveszteséggel, a postoperativ szak ne legyen fájdalmas és a betegnek legyen szabad felkelnie. A műtéti team legyen gyakorlott, gyors, a beavatkozás szövetkímélő. Az anaesthesiologus orvos és asszisztens legyen járatos a szövődmények elhárításában. Magát az anaesthesiát a betegre és a beavatkozásra kell adaptálni. A következő módszerek jönnek szóba: infiltrációs helyi érzéstelenítés, vezetéses érzéstelenítés, regionális local anaesthesia, plexus axilláris blokád, gerinc közeli érzéstelenítés; általános érzéstelenítés: intravénás (propofol-alfentanyl vagy rapifen), inhalációs (sevofluran, desfluran), relaxálás (rocuronium, vecuronium). A perioperatív monitorozás az EKG-t, pulzus-oximetriát, capnographiát foglalja magában. A postoperativ szakban fektetési, megfigyelési lehetőség szükséges, gyakorlott személyzettel. Itt monitorozás, O_2-adás, szívás biztosítandó. Fontos a fájdalom és hányinger csillapítása. A hazabocsáthatóság feltételei: stabil légzés-keringés, utóvérzés hiánya, minimális fájdalom és hányinger, térben és időben való tájékozottság, járás-öltözés segítség nélkül, megivott folyadék megtartása, spontán vizelés. A hazaengedéshez értelmes hazakísérő és otthoni ápoló személy szükséges, akinek bármilyen szövődmény esetére írásos utasítást kell a kezébe adni. Adott kell legyen a kórházzal való telefon-összeköttetés és a mentőszállítás lehetősége. A beteget nem szabad hazaengedni, hanem fel kell venni (ITO háttérrel) akkor, ha az ébredés elhúzódik, ha bármilyen szövődmény van, ha nincs otthoni ápoló személy vagy a felvételnek egyéb pszichoszociális oka van.

Az egynapos sebészet előnyei: 40–50%-os anyagi megtakarítás, a várakozólisták csökkenése, kórházi ágyak szabadulnak fel jobban rászorulóknak, kevesebb a postoperativ szövődmény (thromboembolia) és kisebb a morbiditás (nosocomialis fertőzések elkerülése).

Minimálisan invazív szívsebészet (6). Nemcsak a sternotomia, de a műtéti behatolás minimalizálása mellett az extracorporealis keringés is elmarad. A mortalitás csak 1–2%, de a postoperativ ellátás a korai extubálás (4–6 óra múlva) miatt az ápolószemélyzet számára nehezebb. Az anaesthesiologiai technika (fast track cardiac anaesthesia = korai extubálás, korai mobilizálás, megfelelő betegkiválasztás) rövid hatású szereken (sevofluran, desfluran, remifentanil + propofol, relaxánsnak rocuronium) alapul, hiszen a korai extubálásnak ez a feltétele, annyi heparint adva, hogy az ACT >180 másodperc legyen, a szívfrekvenciát esmolollal csökkentve, a coronariaspasmus ellen nifedipinnel védekezve, vérpótlásra lehetőleg autotransfusiót alkalmazva cell-saverrel. A korai extubálás feltétele, hogy a műtét ne haladja meg a 4–6 órát, a vérátömlesztés a 2 egységet és a keringés stabil legyen. Az ITO-n a remifentanil infúziót fokozatosan kell csökkenteni (0,5–0,2–0,1 μg/kg/perc), majd extubálás előtt teljesen el kell hagyni, a szedálást 1–2 mg midazolammal fenntartva.

TIVA, teljes intravénás anaesthesia (39). Ennél a technikánál semmilyen inhalációs szert – kivéve az oxigénnel dúsított sűrített körlevegőt – nem használunk. Sűrített levegő, illetve a megfelelő rotaméter hiányában a hagyományos N_2O-ot is lehet használni, ami egymaga 0,65 MAC-ot biztosít. A műtéti anaesthesia különböző összetevőit: analgesia, hypnosis, relaxáció, iv. úton biztosítjuk.

Javallatai: légutak körüli műtétek (merev bronchoscopia), inhalációs szerek ellenjavallata (malignus hyperthermia), környezetszennyezés elkerülése, hemodinamikai instabilitás, intracranialis nyomásemelkedés, tömeges sérülések kórházon kívüli ellátása, ahová altatógép eljuttatása nehéz, ambuláns sebészet, analgo-sedatio, „awake anaesthesia" (= a beteg ébreszthető), funkcionális idegsebészet, jet-lélegeztetés igénye, ITO-beli alkalmazás.

Előnyei: adekvát antinociceptio (a fájdalom okozta intraoperatív stress emeli a catecholamin és adrenocorticoid szintet, immunsuppressiv, ami elősegíti a postoperativ fertőzést, a tumorok metastatizálását). Az iv. szerek valószínűleg specifikus receptorokon hatnak, ezért jobban megjósolható az adag-hatás összefüggés, mint az inhalációs szereknél, továbbá elméletileg – a jövőben – specifikus antagonistákkal felfüggeszthetők (az opioidok és a benzodiazepinek már ma is). Az ébresztéskor nem fordulhat elő diffúziós hypoxia. Az iv. szereknek antiemetikus és anxiolyticus hatásuk is van. Gyors a narcosis-bevezetés és az ébredés [bár az új inhalációs szerek is képesek ugyanerre, ha nem jobban (40)]. Jobb a hemodinamikai stabilitás és az intracranialis homeostasis fenntartása (az N_2O és a volatilis szerek vasodilatatorok). Ez a technika a szívsebészetben egyértelműen javítja a kimenetelt (6). Alkalmazható szerek: a hypnoticumok és az opioidok.

Hátrányai: rossz vénák esetén nem alkalmazható, mert a biztos iv. út nélkülözhetetlen, sőt jó, ha egyéb infúzióktól független. Az együttesen alkalmazott szerek között előre nem látható interakciók jöhetnek létre (lehetőleg minden egyes szert külön infúzióban kellene adni). Az iv. szerek kellő körültekintés hiányában bakteriálisan fertőződhetnek (propofol!), a szerek drágák, megbízható infúziós pumpa elengedhetetlen, de az adagoló rendszer mégis elromolhat. Az iv. szerek farmakokinetikája szélesebb spektrumú, mint az inhalációsaké. Nincsenek minden célra külön specifikus szereink és farmakokinetikai ismereteink sokszor hiányosak (39).

Az irodalomban és az anaesthesiologiai gyakorlatban újabban egyre gyakrabban merül fel, sőt, különösen Angliában kártérítési perek tárgyát is (38) képezi az a kérdés (elsősorben éppen a TIVA-val kapcsolatban), hogy a beteg elég mélyen alszik-e, valóban nem érez-e fájdalmat; a relaxált, intubált beteg se szólni, se mozgással jelezni nem tud. A *műtét közbeni ébrenlét* pánikot, később posttraumás stress-szindrómát okozhat. Kimutatására a következő módszereket fejlesztették ki (42): *PRST pontszám.* Ez a pulzus, vérnyomás, verejtékezés, könnyezés változásának a pontozása. Értéke korlátozott, csak az analgeticum adagolásának kormányzására alkalmas. *Izolált alkar technika.* Vérnyomásmérő mandzsettáját éppen a systolés nyomás fölé felfújva, az alkarba nem jut relaxáns s a beteg – ha ébren van – felszólításra meg tudja szorítani kezünket. Rövid műtéteknél – 20–30 perc – alkalmazható. *EEG.* Az altatószerektől dózisfüggő frekvencialassulás és amplitúdónövekedés jön létre. A származtatott paraméterek, amilyen pl. a *bispectralis EEG analízis,* ma divatos és jól korrelál az altatószer koncentrációjával, de klinikai körülmények között az intraoperatív ébrenlét kimutatására kevésbé alkalmas.

A közepes latenciájú, akusztikusan kiváltott potenciálokat (MLAEP) a különböző anaestheticumok elnyomják, a latenciaidő megnyúlik, az amplitudók ellapulnak. 45 msec alatti Nb-csipke latencia mellett a beteg éber, viszont 65–80 msec fölötti latencia kizárja az ébrenlétet. A vizsgálat alapja az, hogy akusztikus ingerek a belső fülből a hallópályán át a temporális hallókéregbe jutnak, miközben kiváltott potenciálok generálódnak. (A LLAEP-ok, vagyis késői latenciájú potenciálok a homloklebeny asszociációs mezőiben keletkeznek, itt történik a kognitív analízis.) Ez ma a legújabb, de még további validációs vizsgálatokat igénylő eljárás.

Kis áramlású és teljesen zárt altatási rendszerek (7). E rendszerek egyre kisebb frissgáz-áramlással (low flow: 1 l/perc, minimal flow: 0,5 l/perc, zárt rendszer: <0,5 l/perc) és a kilégzett gázok – a CO_2 kivonása utáni – egyre nagyobb visszalégzésével működnek. Alapelvük *Waters* (1924) (27) és *Sword* (1930) (27) munkásságáig nyúlik vissza, amit *Virtue* (1974) (27), majd *Aldrete, Lowe és Virtue* (1979) (32) csiszolt tovább, végül *Lowe és Ernst* (1981) (32) öntötte reprodukálható matematikai formába és megteremtette a zárt rendszerrel az addigi koncentrációszemlélet helyett a mennyiségi szemléletet (quantitative anaesthesia). A zárt rendszerű anaesthesia (ZRA) lényege, hogy a beteg csak annyi oxigént, N_2O-ot és esetleg egyéb inhalációs altatószert kap, amennyit fel is vesz. Az oxigén fogyasztása állandó (Brody képlete szerint = testtömeg $kg^{3/4} \times 10$), az inhalációs szereké azonban az eltelt idő $\sqrt{}$-ével fordítva arányosan csökken, tehát adagolásukat is ennek megfelelően kell fokozatosan csökkenteni. A ZRA javítja az anaesthesia minőségét és számos többletinformációt is nyújt a konvencionális félig zárt rendszerrel szemben (22, 27), ennek ellenére sokáig sem külföldön, sem itthon nem terjedt el széles körben, amíg a munka- és környezetvédelmi, valamint gazdasági szempontok előtérbe nem kerültek. A módszer irodalma folyamatosan nő, és ma a nagy altatógépgyárak kizárólag zárt, ill. kis áramlású módszerre alkalmas altatógépeket gyártanak (a már korábban felsoroltakon kívül: Dräger Cicero, Cato, Julian, Sulla; Medec Epsilon; Siemens Kion). Idehaza valószínűleg áttörést jelentett a MAITT és az Ohmeda–Hewlett-Packard cég közös rendezésében megtartott szimpózium 1995. április 23-án, ahol külföldi és magyar szakemberek számoltak be sokéves tapasztalataikról és hazai professzorok új keletű tanulmányutaik friss élményeiről.

A *ZRA előnyei* (22): 1. Az altatógázok felmelegszenek és párateltté válnak, a csillószőrös légúti hám nem károsodik, a beteg kevésbé hűl le: 2. A beteg oxigénfogyasztása ($\dot{V}O_2$) bármikor megmérhető nem invazív módon; 3. Esetleges oxigénadósság (shock, aortalefogás, tourniquet) bármikor felismerhető; 4. A szívperctérfogat a $\dot{V}O_2$-ből bármikor kiszámítható; 5. a tüdőperfusio változásai (szívperctérfogat csökkenése, tüdőembolia, vasoconstrictio) azonnal felismerhetők; 6. A volatilis altatószerek (amennyiben ilyent is használunk) felvétele, fogyasztása bármikor kiszámítható; 7. A N_2O 75–90%-a megtakarítható; 8. A volatilis szerek 57–69%-a megtakarítható; 9. A műtőszemélyzet, műtőlevegő és a külvilág megterhelése, ill.

szennyeződése nagyságrenddel csökken; 10. A TIVA-val szemben: nincs szükség körlevegőt is adagolni tudó altatógépre, az 1., 2., 3., 4., 5. pont TIVA-val nem lehetséges, a fájdalmatlan alváshoz szükséges 1,3 MAC fele a környezetet alig szennyező mennyiségű (2–300 ml/perc) N_2O-dal biztosítható, a másik fele a propofolnál és al-, remifentanilnál jóval olcsóbb iv. vagy inhalációs szerekkel megoldható.

Egyébként a ZRA korántsem egyenlő volatilis szerek alkalmazásával, hiszen eseteink $^2/_3$-ában mi is csak N_2O–O_2-fentanyl-relaxáns kombinációval alkalmaztuk. Ennélfogva a ZRA nem állítható szembe a TIVA-val. TIVA-t is lehet ZR-ben végezni, pl. 300 ml/perc körlevegő és 150 ml/perc O_2 adagolásával, ami összesen 213 ml/perc O_2-t tartalmaz, 47,3%-os töménységben. A ZRA előnyei 1., 2., 3., 4., 5. és 9. pont ilyenkor is érvényesülnek.

A ZRA hátrányai: 1. Az inhalációs altatás mélysége mindkét irányban csak lassan változtatható. Ehhez a rendszert félig zártá kell tenni és a frissgáz-áramlást meg kell emelni; 2. A rendszerben idegen gázok szaporodhatnak fel. A rendszert óránként át kell öblíteni tiszta O_2-nel; 3. A módszer nem alkalmazható, ha a beteg–altatógép kapcsolat nem szivárgásmentes.

Az 1. pontban említett hátrányt az új inhalációs szerek rossz véroldékonysága kiegyenlíti; mind a sevofluran, mind a desfluran predesztinált a ZRA-ra (8, 11).

A desfluran *időkonstansa* (az az idő, ami alatt a frissgáz-összetétel megváltoztatása a vaporizátoron, a légzőköri gázösszetételben is megnyilvánul) igen rövid. Ennek egyik oka az, hogy a desfluran vér/gáz oldékonysága csekély, vagyis rosszul oldódik a vérben, tehát a beteg igen kevés desflurangőzt vesz fel. A másik ok az, hogy az altatógép körlégző rendszerébe az időegység alatt igen sok desflurangőzt lehet bejuttatni (a desfluran vaporizátorának maximális kapacitása a MAC 3×-osa: 18%!), vagyis a betegnek felkínálni. A rövid időkonstans miatt a desfluran különösen alkalmas kis áramlású rendszerekben való alkalmazásra. Ilyenkor a felhasználás is csekély: 120 perc alatt az első 30 percben fogyasztottnak csak a 2×-ese (8).

Itt elérkeztünk az *anaesthesia költségeinek csökkentéséhez.* Ez a szempont nem kis mértékben járult hozzá a ZRA világviszonylatú gyors terjedéséhez az utóbbi években. Saját méréseink szerint (22) 2 órás konvencionális izoflurán altatás során 17,65 ml folyékony altatószer fogy, ez 1997. szeptemberi árakon (100 ml izoflurán = 12 600,– Ft) = 2224,– Ft. Kétórás ZR izoflurán altatás fogyasztása 7,47 ml, vagyis 941,– Ft. A megtakarítás 1283,– Ft (57,3%). Ugyanezt találták mások is (19). Alacsony áramlás mellett a desfluran még költséghatékonyabb, mint az izoflurán.

Egy MAC-óra sevofluran 1 l/perc frissgáz-áramlással 7,26 DM-be, 2 l/perccel 10,23 DM-be, 3 l/perccel 13,09 DM-be kerül. A legdrágább viszont a propofol alapú TIVA, ebből 70 kg-os betegnél 1 óra alatt 100 μg/kg/perccel számolva 22,59 DM fogy, de mivel a szer egy része (50 ml-es üvegből 8 ml) felhasználatlanul marad, a tényleges költség 26,9 DM. A desfluran költsége csak fele ennek (5).

Az iv. anaestheticumok áruk csökkenése alapján a következő sorrendbe állíthatók: propofol, sufentanyl, rapifen, alfentanyl, fentanyl.

Az anaesthesiologiai, ill. műtéti költségek csökkentésére két hatékony lehetőség van: a) egynapos (ambuláns) sebészet és altatás; b) zárt rendszerű, de legalább kis áramlású altatás.

1990 óta rendezi tudományos összejöveteleit évről évre a Salzburg melletti Goldeggben az ESTAIC (European Society for Computing and Technology in Anaesthesia and Intensive Care). Ennek a társaságnak a célja a *számítástechnika* minél szélesebb körű alkalmazása szakmánkban (36). A megbízható adatrögzítés nemcsak a dokumentációt teszi pontossá, hanem az utólagos adatfeldolgozás fontos szakmai és gazdaságossági következtetések levonását is lehetővé teszi. A legmagasabb adatrögzítési szint az adatok on line PC-be való vitele, mégpedig egyrészt az anaesthesia alatt mért hemodinamikai és ventilatiós adatok, másrészt az anaesthesia eseménytörténete vonatkozásában. Utóbbi megkönnyítésére a képernyő-érintéses rendszerek a legkorszerűbbek. Ilyen komputerizált adatgyűjtésre, automatizált jegyzőkönyvezetésre már hazánkban is van lehetőség. Képes erre pl. az Ohmeda Modulus CD® altatógép az ARKIVE® rendszerrel kiegészítve (36) vagy a Datex egyszerű Cardiocap TM Automated Anaesthesia Recording System-je (29) vagy a korszerűsített Datex–Engström AS/3 információkezelő rendszer.

A számítástechnikai eszközöket, ill. rendszereket a gyors elavulás miatt időnként fel kell újítani. Ez nagy körültekintést és hosszú időt vesz igénybe. A munkafolyamatokat előzetesen elemezni kell, és lehetőleg hatékonyabbá kell tenni. Ezután lehet részletes programspecifikációt kidolgozni. A következő lépés a program megírása, ellenőrzése és kipróbálása. A korszerű információs rendszerek kliens-server felépítésűek és a korábbi hierarchikus adatbankrendszer helyett a relacionális adatmodellt alkalmazzák. Ennél a tárolás egyszerűbb, de a lekérdezés bonyolultabb. Automatikus adatleolvasó rendszerek nem ajánlhatók, mert sok a hibaforrásuk és a kezelőszemélyzettől is túl sok energiát követelnek.

A személyzetnek időt kell adni a betanulásra. Jól begyakorolt, korszerű rendszer hatékonyan használható minőség-ellenőrzésre, „kódolásra", tervezésre, az anaesthesiologiai osztály napi problémáinak megoldására; a statisztikai feldolgozás pedig reális következtetésekre ad alapot.

Korszerű informatikai rendszer elősegíti a műtők jobb kihasználását és az anyagi források racionális felhasználását (50).

Végezetül meg kell emlékeznünk a legutóbbi hazai *szervezeti intézkedésekről,* melyek a hazai anaesthesiologiát (és a később kialakult intenzív terápiát) újra arra a szintre kívánják hozni, amelyen 150 évvel ezelőtt európai viszonylatban állott (24).

A biztonságos anaesthesia irányelveit és ajánlásait a MAITT 1993-ban adta ki a nemzetközi standardoknak megfelelően (33). 1994-ben miniszteri rendelet szögezte le, hogy az altatás orvosi feladat. 1996-ban az Európai Anaesthesiologiai Testület (EBA) kiadta a betegek műtét alatti monitorozásának standardjait. Ezzel összhangban 1996-ban nálunk is népjóléti miniszteri rendelet írta elő az egészségügy szakmai minimumfeltételeit (ezt 1997-ben kissé módosították).

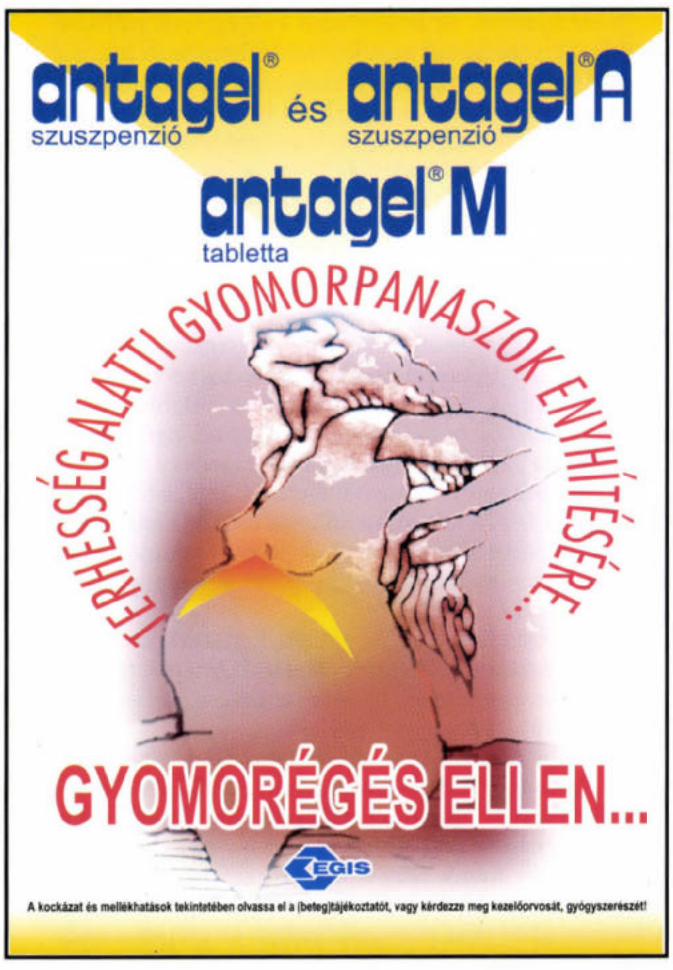
A jövő hazai feladata a szakorvosképzés korszerűsítése, a minőségbiztosítás megoldása, az informatika és a tudományos kutatás fejlesztése. A jövő anaesthesiologus és intenzív betegellátó szakemberét „perioperatív szakorvosnak" fogjuk nevezni (46).

IRODALOM: 1. *Albrecht, S., Hering, W., Schüttler, J. és mtsa:* Neue intravenöse Anästhetica. Anaesthesist, 1996, *45,* 1129–1141. – 2. *Az Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Szakmai Kollégium állásfoglalása:* Ambuláns anesztézia. Aneszteziológia és Intenzív Terápia, 1995, *25,* 86–87. – 3. *Az Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Szakmai Kollégium állásfoglalásának függeléke:* Ambuláns anesztézia. Aneszteziológia és Intenzív Terápia, 1997, *27,* 169–170. – 4. *Babik B., Vereczkey Zs., Fogas J. és mtsai:* Az aneszteziológiai kockázatvállalás csökkentésének lehetőségei laparoscopiás cholecystectomia során. Aneszteziológia és Intenzív Terápia, 1993, *23,* 185–192. – 5. *Bach, A., Böhrer, H., Schmidt, M. és mtsai:* Ökonomische Aspekte beim Einsatz moderner Inhalationsanästhetika am Beispiel des Sevoflurans. Anaesthesist, 1997, *46,* 21–28. – 6. *Barankay A.:*

Szív-, érsebészet. TIVA Továbbképző Tanfolyam, HIETE-MAITT-ZENECA, 1997. június 13–14. – 7. *Baum, J. A.:* Low Flow Anaesthesia. The Theory and Practice of Low Flow, Minimal Flow and Closed System Anaesthesia. Butterworth-Heinemann, Oxford, 1996. – 8. *Baum, J., Berghoff, M., Stanke, H.-C. és mtsai:* Niedrigflussnarkosen mit Desfluran. Anaesthesist, 1997, *46,* 287–293. – 9. *Chortkoff, B. S., Eger, II, E. I. és mtsai:* Concentrations of desflurane and propofol that suppress response to command in humans. Anesth. Analg., 1995, *81,* 737–743. – 10. *Coetzee, J. F., Glen, J. B., Wium, C. A. és mtsa:* Pharmacokinetic model selection for target controlled infusions of propofol. Assessment of three parameter sets. Anesthesiology, 1995, *82,* 1328–1345. – 11. *Conzen, P., Nuscheler, M.:* Neue Inhalationsanästhetika. Anaesthesist, 1996, *45,* 674–693. – 12. *Csüllög E., Incze F., Kozma R.:* Brietal és Diprivan összehasonlítása nőgyógyászati abrasiók altatásakor. XII. Pest megyei Orvos, Gyógyszerész és Eü. Dolgozók Napja, 1990. szeptember 1., Százhalombatta. Összefoglalások kötete, 55. o. – 13. *Diefenbach, C., Nigrovic, V., Mellinghoff, H. és mtsa:* Muskelrelaxantien. Neue Substanzen und neuromuskuläres Monitoring. Anaesthesist, 1997, *48,* 3–13. – 14. *Fang, Z. X., Eger, II, E. I., Laster, M. J. és mtsai:* Carbon monoxide production from degradation of desflurane, enflurane, isoflurane, halothane and sevoflurane by soda lime and Baralyme. Anesth. Analg., 1995, *80,* 1187–1193. – 15. *Floeter, H.:* Gute Aussichten für Xenon. Die Recyclingtechnologie in der Inhalationsanästhesie. Medizin-Technik aktuell, 1996, No. 2., 15. – 16. *Frank, S. M., Fleisher, L. A., Breslow, M. J. és mtsai:* Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of morbid cardiac events. A randomized clinical trial. JAMA, 1997, *277,* 1127–1134. – 17. *Franks, N. P. and Lieb, W.:* Selectivity of general anesthetics: A new dimension. Critical Care Internat., 1997, No. 4–5, 10–11. – 18. *Gabbot, D. A.:* Laryngoscopy using the McCoy laryngoscope after application of a cervical collar. Anaesthesia, 1996, *51,* 812–814. – 19. *Gondos T.:* Hozzászólás a „Low-flow/minimal flow anesztézia" szimpóziumon. Aneszteziológia és Intenzív Terápia, 1996, Szuppl. 1., 33. – 20. *Hargasser, S., Hipp, R., Breinbauer, B. és mtsai:* A lower solubility recommends the use of desflurane more than isoflurane, halothane and enflurane under low-flow conditions. J. Clin. Anesth., 1995, *7,* 49–53. – 21. *Incze F.:* A tartós lélegeztetés néhány szempontja. Orv. Hetil., 1993, *134,* 2421–2426. – 22. *Incze F.:* A zártrendszerű anesztézia gyakorlata. Aneszteziológia és Intenzív Terápia, 1996, *26,* Szuppl. 1., 21–32. – 23. *Incze F.:* Az egynapos műtéti ellátás az anaesthesiológus szemszögéből. XIV. Pest megyei Orvos- és Fogorvosnapok, Szentendre, 1996. szept. 14. Előadáskivonatok, 83. sz. előadás. – 24. *Incze F.:* Megemlékezés az éteres altatás bevezetésének 150. évfordulójáról. Orv. Hetil., 1997, *138,* 87. – 25. *Incze F.:* Új módszer a légzésmechanika és a gázcsere monitorozására. Kórház- és Orvostechnika, 1993, *31,* 166–172. – 26. *Incze F., Kozma R., Vámos Z.:* Inhalációs altatószerek adagolása zárt rendszerben. Honvédorvos, 1989, *41,* 5–28. – 27. *Incze F., Vámos Z., Virágh É. és mtsai:* Zárt rendszerű altatás. Orv. Hetil., 1987, *128,* 2239–2243. – 28. *Jakobsson, J.:* A review of the new inhaled anesthetics. Critical Care Internat., 1996, No. 4–5., 12–14. – 29. *Keresztes L.:* Kipróbáltuk: a Datex automata aneszteziológiai adatrögzítő rendszert. Aneszteziológia és Intenzív Terápia, 1994, *24,* 153–159. – 30. *Kiefer, G. und Hentrich, B.:* Das Bullard-laryngoskop. Eine Hilfe bei unerwartet schwieriger Intubation. Anaesthesist, 1996, *45,* 70–74. – 31. *Lischke, V., Kessler, P.:* Anästhetika und Stickstoffmonoxid (NO). Interaktionen und ihre Bedeutung für die Anästhesie. Aaesthesist, 1997, *46,* 659–676. – 32. *Lowe, H. J., Ernst, E. A.:* The Quantitative Practice of Anesthesia. Use of Closed Circuit. Williams & Wilkins, Baltimore, 1981. – 33. *Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság és Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Szakmai Kollégium:* A biztonságos aneszteziológiai tevékenység szakmai irányelvei. Aneszteziológia és Intenzív Terápia, 1993, *23,* 5–29. – 34. *Méray J.:* Nehéz intratracheális intubálás – mit tegyünk? Aneszteziológia és Intenzív Terápia, 1994, *24,* 195–204. – 35. *Molnár Gy., Boócz A.:* Beszámoló a Diprivan 1993. február 9-i bemutatkozásáról. Aneszteziológia és Intenzív Terápia, 1993, *23,* 49–50. – 36. *Nagy G.:* Az anaesthesia adatforgalmának teljes körű biztosítása. Kitekintés a nagyvilág törekvéseire. Aneszteziológia és Intenzív Terápia, 1993, *23,* 43–47. – 37. *Nuscheler, M., Conzen, P., Schwender, D. és mtsa:* Fluoridinduzierte Nephrotoxicität: Fakt oder Fiktion? Anaesthesist, 1996, Suppl. 1., 32–40. – 38. *Pénzes I.:* Az intraoperatív ébrenlét. Szintentartó előadás. Az Ulmi Egyetem és a SOTE, Budapest Szimpóziuma, 1996. november 2. – 39. *Pollard, B. J.:* Muscle relaxants in total intravenous anesthesia. Critical Care Internat., 1996, No. 11–12, 10–12. – 40. *Rosenberg, M. K., Bridge, P., Brown, M.:* Cost comparison: A desflurane-versus a propofol-based general anesthetic technique. Anesth. Analg., 1994, *79,* 852–855. – 41. *Saidman, L. J.:* Advances in anesthesiology. Critical Care Internat., 1995, No. 11–12, 2, 19. – 42. *Schwender, D., Daunderer, M., Klasing, S. és mtsai:* Monitoring intraoperativer Wachzustände. Vegetative Zeichen, isolierte Unterarmtechnik, Elektroenzephalogramm und akustisch evozierte Potentiale. Anaesthesist, 1996, *45,* 708–721. – 43. *Sümpelmann, R., Büsing, H., Schröder, O. és mtsai:* Patientenkontrollierte Analgesie mit Clonidin und Piritramid. Anaesthesist, 1996, *45,* 88–94. – 44. *Széll K., István L.:* Szemléletváltozás az anaesthesiológiában és az intenzív therapiában a korszerű transzfúziós orvostan tükrében. I. Tartható-e a „10/30-as" bűvös szabály? Aneszteziológia és Intenzív Terápia, 1992, *22,* 19–26. – 45. *Szilágyi L., Negrini, C., Cheregi, G.:* Gégemaszkkal nyert tapasztalatok általános érzéstelenítés során. Aneszteziológia és Intenzív Terápia, 1995, *25,* 117–123. – 46. *Tekeres M.:* Aneszteziológia és intenzív betegellátás aktuális kérdései és az európai integráció. Aneszteziológia és Intenzív Terápia, 1996, *26,* 179–183. – 47. *Todd, M. M.:* Contempo 1997: Anesthesiology. JAMA, 1997, *277,* 1842–1843. – 48. *Transzfuziológiai Szakmai Kollégium, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Szakmai Kollégium és Sebészeti Szakmai Kollégium közös módszertani levele:* A perioperatív időszakban végzett transzfúzió. Aneszteziológia és Intenzív Terápia, 1994, *24,* 173–182. – 49. *Viby-Mogensen, J., Engbaek, J., Eriksson, L. I. és msai:* Good clinical research practice (GRCP) in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents. Acta Anaesthesiol. Scand., 1996, *40,* 59–74. – 50. *Zbinden, A.-M., Rothenbühler, H., Häberli, B.:* Datenerfassung in der Anästhesie. Anaesthesist, 1997, *46,* 496–503.

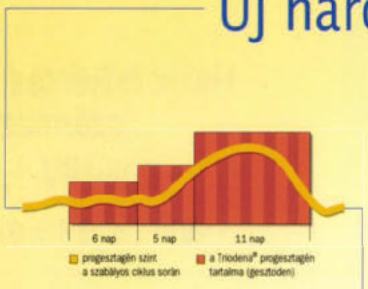
A szerző készséggel áll további irodalommal rendelkezésre.

(Incze Ferenc dr., *Budapest,* Gyulai Pál u. 2. 1085)



Lehet egy tabletta testhezállóbb?

Új háromfázisú, kevesebb hormonnal



Az új Triodena® közelebb jutott a természetes női ciklushoz, mint bármelyik tabletta. Kevesebb hormonnal, mégis biztosan követi a női ciklus fiziológiás hullámzását. A magyarázat: az egyedülálló kombináció, ami egyesíti a gesztoden, az új progesztagén értékes tulajdonságait és a háromfázisú adagolás előnyeit. Az eredmény egy nagyon megbízható tabletta: kitűnő cikluskontroll a rendkívül alacsony havi szteroidterhelés ellenére és kiváló mellékhatásprofil[1]. És ami a nőknek legfontosabb: több, mint harmincezer ciklus vizsgálata bizonyítja, hogy a testsúly gyakorlatilag változatlan maradt a Triodena® szedése során[2].

A Triodena® nem csak tartalmában más, mint a korábbi háromfázisú tabletták: a köralakú naptárcsomagolás megkönnyíti a Triodena® pontos használatát, így a kezdő tablettaszedők is biztonsággal alkalmazhatják.

Ezentúl megelégedne Ön a második legjobb megoldással?

Triodena®
Harmóniában a női ciklussal. gestoden / aethinyloestradiol

SCHERING fogamzásgátlók

Biztonságban éjjel-nappal

FHC-03.02.98

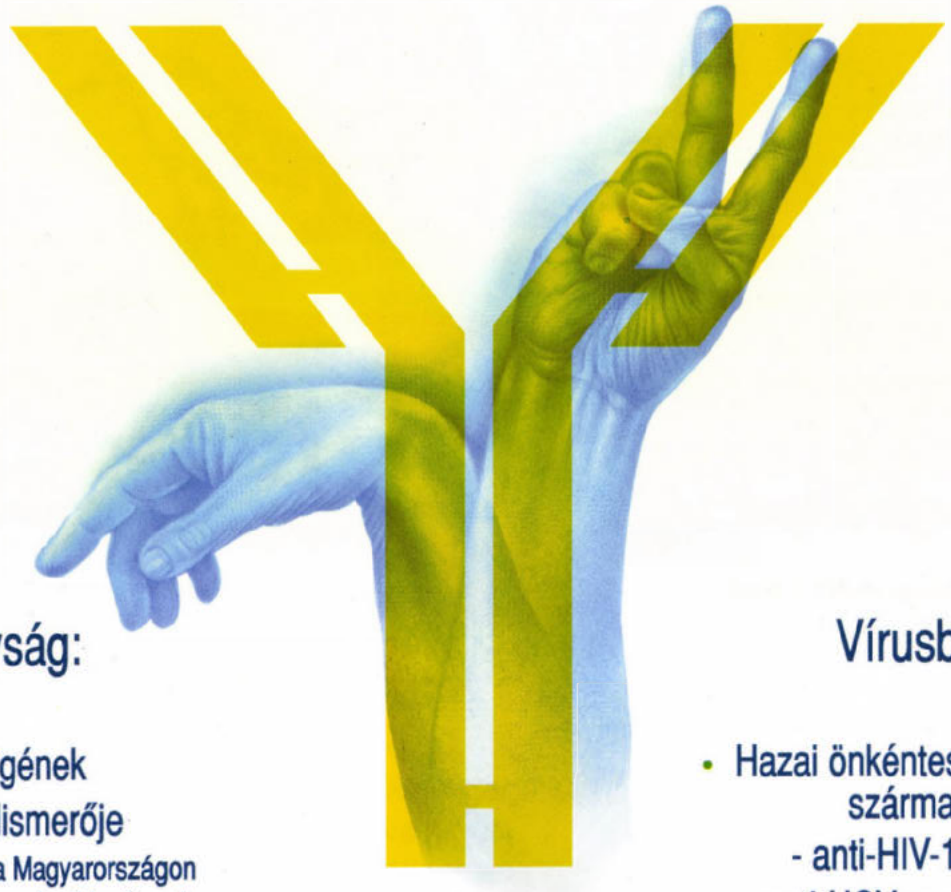
UO14H

További információval készséggel állunk rendelkezésére: **Schering Kft.**, 1122 Budapest, Maros u. 19-21., tel.: 224-0630, fax: 224-0640

1. Rabe T. et.al.: Clinical update on triphasic gestodene Gynecol Endocrinol 7 (1993) Suppl. 25-31 2. Crosignani P. G. et al.: Multicenter clinical trials on triphasic gestodene In: Triphasic gestodene. A new approach to oral contraception, pp. 77-89. Ed: Genazzani, Skouby. The Parthenon Publishing Group Ltd. 1992.

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

HUMAN

További információval rendelkezésre áll a HUMAN Rt. Gyógyszerismertető Osztálya, 1107 Budapest, Szállás u. 5. Telefon/fax: 262-7772

Colorectalis carcinomák májmetastasisainak kombinált kezelése: intrahepaticus chemoembolisatio és szisztémás chemotherapia

Pajkos Gábor dr., Szentpétery László dr.[1], Kristó Katalin dr. és Izsó József dr.

BM Központi Kórház és Intézményei Budapest, II. Belgyógyászat-Onkológia (osztályvezető főorvos: Izsó József dr.)
Központi Radiológiai Osztály (osztályvezető főorvos: Kormos Zsuzsanna dr.)[1]

A chemoembolisatio a colorectalis carcinomák irresecabilis májmetastasisainak hatásos kezelési módja, bár extrahepaticus progresszió megjelenése miatt gyakran válik eredménytelenné. A kombinált, regionális és szisztémás kezelés hatásossága és mellékhatásai lemérésére előzetes vizsgálatot terveztünk izolált májmetastasisban szenvedő betegek bevonásával. Három ciklusban végeztünk chemoembolisatiót hathetenként, egy-egy alkalommal lipiodolban szuszpendált 50 mg adriamycin, 8 mg mitomycin-C és 50 mg cisplatina beadásával. A szisztémás kezelést 425 mg/m^2 5-fluorouracil és 20 mg/m^2 leukovorin 1–5. napon adott, 28 napos ciklusokban ismételt intravénás infúziója jelentette. 1994. január 1. és 1996. december 31. között 41 beteget kezeltünk: 27 férfit és 14 nőt, az átlagos életkor 62 év (40–78). A primer tumor helye 30 esetben a colon, 11 esetben a rectum. Tizennégy beteg részesült korábban chemotherapiában (5 adjuvans, 9 palliatív). A vizsgálat során az átlagos követési idő 18 hónap (4–36). A kezeléssel 27 parciális és egy komplett remissziót értünk el, az átlagos terápiás válaszkészség 68%. A progresszióig eltelt idő 10,7 hónap (4–18), az átlagos túlélés ideje 15 hónap (4–36). Általánosan észlelt mellékhatás a postembolisatiós szindróma volt: felhasi fájdalom, láz, hőemelkedés, átmeneti májfunkciós enzimemelkedés. Négy betegben alakult ki kémiai cholangiohepatitis, 15 esetben észleltünk WHO grade 3. mellékhatást (5 diarrhoea, 3 mucositis, 2 hányás, 2 leukopenia, 2 thrombocytopenia, 1 bőrhámlás). Kezelési eredményeink szignifikánsan jobbak, mint az ugyanezen időszakban csak szisztémás chemotherapiában részesült betegeinké, azonban kontrollált, klinikai vizsgálat szükséges az új terápiás modalitás értékének pontosabb megítélésére.

Kulcsszavak: colorectalis carcinoma, májmetastasis, chemoembolisatio, 5-fluorouracil, leukovorin

Combined intrahepatic chemoembolisation and systemic 5-fluorouracil plus leucovorin chemotherapy for colorectal liver metastases. Chemoembolisation has been an effective treatment-option for unresectable colorectal liver metastases, however it frequently fails because of tumour progression outside the liver. We conducted a pilot study to assess the toxicity and efficacy of combined regional and systemic chemotherapy for patients having liver dominant disease. Three cycles of chemoembolisation using 50 mg adriamycin, 8 mg mitomycin C, 50 mg cisplatinum admixed with 10 ml of lipiodol were given at 6 weeks intervals. The systemic therapy consisted of 425 mg/m^2 5-fluorouracil and 20 mg/m^2 leucovorin by intravenous infusion 1–5 days repeated every 28 days. 41 patients were treated for the period 1st January 1994.–31st December 1996. Out of these 27 were male, 14 female with a medium age of 62 years (40–78). Primary site of tumour was colon in 30 cases and rectum in 11 cases. 14 patients received prior chemotherapy (5 adjuvant, 9 palliative). Mean follow up time is 18 months (4–36) in this study. 27 partial and 1 complete remissions were achieved at athe average response rate of 68%. Mean time of progression was 10.7 months (4–18), overall survival time was 15 months (4–36). Common toxicity was the postembolisation syndrome consisting of abdominal pain, fever, chills, reversible elevated liver enzimes. Four patients had drug-induced cholangiohepatitis. At 15 patients we experienced grade 3. toxicity (5 diarrhoea, 3 mucositis, 2 vomiting, 2 leukopenia, 2 thrombocytopenia, one skin rush). No treatment related death or catheter complications were observed. Although these treatment results are superior to our historical experience, a controlled clinical trial will be acquired to establish this approach.

Key words: colorectal cancer, liver metastases, chemoembolisation, 5-fluorouracil, leucovorin

A colorectalis carcinoma az egyik vezető daganatos halálok a fejlett ipari országokban. 1995-ben, hazánkban a nők körében megelőzte az emlőrákot, férfiak között a második a tüdődaganatok mögött (4). A metastasisok meghatározzák a beteg sorsát és prognózisát. A leggyakoribb a májáttét, mely a betegek 18 %-ában már a diagnózis felállításának idején kimutatható. A betegség kórlefolyása során mintegy 60%-ban fejlődik ki májmetastasis, és az esetek felében csak a máj érintett. Számos különböző terápiás modalitás alakult ki a májáttétek kezelésére. Izolált metastasisok gyógyulására a resectio nyújt reményt. Sajnos csak a betegek egy kis csoportja alkalmas sebészi beavatkozásra. Emiatt alapvető klinikai törekvés a májmetastasisok kezelésének eredményes alternatív módjainak feltárása. A konvencionális chemotherapia – 5-fluorouracil (5-FU) – csak a betegek 10–20 %-ában jelent szignifikáns javulást. Az 5-FU és leukovorin (LV) kombinációja jobb, 16–45 %-os klinikai válaszkészséget hozott, de a túlélés terén csak szerény javulást eredményezett (14).

Az intraarterialis chemotherapia részben anatómiai, részben farmakológiai megfontolásokon alapul. A hepatocytákkal ellentétben, melyek döntően a vena portae felől kapják vérellátásukat, a metastasisok csaknem kizá-

rólag az arteria hepaticából (3). ^{3}H-5-fluorodeoxyuridin (FUDR) intraarterialis vagy vena portaen keresztül történt beadását követően a szer átlagos intrahepaticus koncentrációja nem különbözik lényegesen, de az intratumorális koncentráció 15-ször magasabb az intraarterialis bevitel után. A gyógyszer beáramlását követően annak nagy részét a májsejtek felveszik az első találkozás során (first-pass effect). Ennek előnye magas helyi koncentráció és citotoxikus hatás, így a szervezet más részeit alacsony koncentrációban érve, a toxikus mellékhatások jelentősen csökkennek. Az intrahepaticus kezelésre azok a gyógyszerek alkalmasak, melyeknek gyors a clearanceük, mert az intrahepaticus véráramlás intenzív – 100–1500 ml/perc lehet –, ha a szer nem kerül ki elég gyorsan a helyi áramlásból, a szisztémás keringésbe recirkulál (8). Ezzel pedig a regionális terápia elveszíti azt az előnyét, hogy csak a célterületet kezelve az egész szervezetet érintő mellékhatások gyakorisága és súlyossága kisebb. Az áttétképződés kaszkádmodellje colorectalis carcinomák esetében is a májmetastasisok agresszív kezelése mellett szól. A hematogén szóródás a vena portaen keresztül először a májat éri el, majd innen a tüdőt és egyéb szerveket. Természetesen a collateralis keringés, például a venae haemorrhoidales rendszere más terjedési utakat biztosíthat (22).

A regionális chemotherapia legnagyobb hátránya helyi toxikus hatások mellett, hogy extrahepaticus metastasisok kialakulása nem kerülhető el. Logikus a regionális és szisztémás kezelés kombinálása, bár így elvész az intraarterialis kezelés egyik fő előnye, a szervezet egészét érintő mellékhatások hiánya. Ezzel szemben áll a betegek túlélésében elméletileg várható javulás.

Célunk az volt, hogy a nemzetközi és a hazai szakirodalomból jól ismert arteria hepaticán keresztül végzett chemoembolisatio szisztémás chemotherapiával történt kombinációjának – hazai irodalomban még nem közölt – akalmazhatóságát saját gyakorlatunkban, előzetes vizsgálat keretében felmérjük.

Betegek és módszer

1994. január 1. és 1996. december 31. közötti időszakban 41 beteg bevonásával végeztük vizsgálatainkat. Valamennyi esetben szövettani vizsgálattal igazolt colorectalis adenocarcinoma, ennek képalkotó eljárásokkal (ultraszonográfia, komputertomográfia – CT) verifikált intrahepaticus propagatiója volt a beválogatás feltétele.

Kizáró tényezők: Az egyéb lokalizációban kimutatható áttétek, helyi recidíva megléte, a morfológiailag ép májszövet kevesebb mint 50%; nem mérhető tumortömeg; a normálértéket ötszörösen meghaladó májenzimek és szérum bilirubin szint; a normálérték kétszerese feletti vesefunkciós paraméterek; fiziológiás alvadási viszonyok hiánya és diuretikummal nem kompenzálható cardiorespiratoricus elégtelenség.

A 41 intraarterialis kombinált kezelésben részesült beteg adatai: 27 férfi és 14 nő volt a nemek aránya. Az átlagos életkor 62 év (40–78 év). A primer tumor kiindulási helye szerint 30 colon és 11 rectum adenocarcinoma volt a vizsgált populációban. Előzetesen 5 beteg részesült adjuvans és 9 palliatív chemotherapiában.

A kezelési eredményeket – retrospektíven – az 1993. január 1. és 1996. december 31. között izolált májmetastasisban szenvedő szisztémás chemotherapiában (SYS) részesült 59 beteg adataival hasonlítottuk össze *(2. táblázat)*. A később kombinált kezelésben részesült 9 fő adatait a túlélés elemzésénél nem vettük figyelembe. Harminckilenc esetben colon és 20 esetben rectum volt a primer tumor kiindulási helye. Az alkalmazott szisztémás kezelési protokollok a következők voltak:

– 750 mg/m^2 5-FU 1–5. nap 28 napos ciklusokban és heti 3 × 3 MIU interferon-α (IFN csoport);

– 425 mg/m^2 5-FU + 20 mg/m^2 LV 1–5. nap 28 napos ciklusokban (LV csoport);

– 425 mg/mg^2 5-FU + 20 mg/m^2 LV 1–5. nap 28 napos ciklusokban heti 3 × 3 MIU interferon-α adásával kiegészítve (LV-IFN csoport).

A chemoembolisatio (CE)

Az arteria hepatica angiográfiáját Seldinger módszere szerint végeztük. A metastasisok vérellátásának feltérképezése után az arteria hepatica propria, ill. a mellékágak szuperszelektív katéterezését követően a megfelelő ágakba Lipiodolban szuszpendált 50 mg adriamycint, 50 mg cisplatinát vagy 150 mg carboplatinát, 8 mg citomycin-C-t adtunk perfuzorral, őrölt zselatinszivaccsal az érintett érszakasz embolisatiója történt. A beavatkozást hathetenként ismételtük. Négy héttel később szisztémás 5-fluorouracil és leukovorin chemotherapiát (CE + SYS) alkalmaztunk *(1. táblázat)*. A kezelés effektusát a második chemoembolisatiót követő kontrollvizsgálatokkal mértük le (ultraszonográfia vagy CT, klinikai, rtg- és laboratóriumi vizsgálatok).

1. táblázat: Az alkalmazott kezelési protokoll

Chemoembolisatio (CE)	Szisztémás chemotherapia (SYS)
Adriamycin 50 mg Mitomycn C 8 mg Cisplatina 50 mg vagy Carboplatina 150 mg Lipiodol 10 ml, őrölt zselatinszivacs	5-fluorouracil: 425 mg/m^2 1–5 nap leukovorin 20 mg/m^2 1–5 nap

A chemoembolisatiót hathetenként, a szisztémás chemotherapiát négyhetenként ismételtük. A kezelést hat cikluson át (3 CE+3 SYS) vagy progresszió megjelenéséig folytattuk. A kezelés effektusát a második chemoembolisatio után ellenőriztük

2. táblázat: Izolált májmetastasisban szenvedő betegek kezelési eredményei

	Esetszám	C/R	TTP (hónap)	OS (hónap)	CR+PR
IFN	17	11/6	6,7	8,8	0+5
LV	19	13/6	7,4	11,0	1+5
LV+IFN	23	15/8	7,1	9,6	1+6
Σ	59	39/20	7,1 (4–21)	9,8 (4–27)	18/59 (30,5%) KI: 27 6–32,9
CE+SYS	41	30/11	10,7 (4–18)	15 (4–36)	1+27 (68%) KI: 64–71,6

C/R = a primer tumor (colon/rectum); TTP = a progresszióig eltelt idő; OS = a túlélés ideje; CR + PR = a klinikai válaszkészség (komplett és parciális remisszió); KI = 95% konfidencia intervallum

A betegek kezelési eredményeinek értékelése során a terápiás válaszkészség ($p<0,05$), a progresszióig eltelt idő ($p<0,02$) és az átlagos túlélés ideje ($p<0,01$) is szignifikánsan különbözött a kombinált kezelés javára a csak szisztémás chemotherapiával összehasonlítva

Tumormarker vizsgálatok

Valamennyi beteg esetében meghatároztuk a kezelés előtt a CEA, CA 19-9, CA 50, CA 242, ferritin alkotta tumormarker panelt.

A normálértékek: CEA: 4 ng/ml; ferritin:125 μg/ml; CA 19-9: 30 U/ml: CA 50: 14 U/ml; CA 242: 20 U/ml.

Az antigén meghatározások módszere:
– CEA; CA 50; CA 242; ferritin: időmegszakításos fluoroimmunoassay (LKB WALLAC Delfia, Sweden);
– CA 19-9: kemolumineszcens immunoassay (BYK Gulden, LIA-mat System 2000, Germany).

Amennyiben értékelhető javulás vagy stabilizált állapot jelentkezett, a kezelést három ciklus (három CE és három SYS) eléréséig folytattuk. Progresszió esetén a chemoembolisatiót felfüggesztettük.

Három beteg esetében májmetastasis sebészi resectióját követő adjuváns kezelésként került sor a beavatkozásra, adataikat nem vettük figyelembe a klinikai válaszkészség és túlélés értékelésénél. Egy beteget 14 hónap után elvesztettünk, két beteg 11 és 13 hónappal a kezelés befejezése után recidívamentes.

A túlélési adatokat a *Kaplan–Meier*-analízis és logrank-teszt alapján, a remissziós rátát a kétmintás t-próba, a tumormarker eredményeket χ^2-próba alapján hasonlítottuk össze (2).

Eredmények

A 41 beteg kezelése során a WHO klinikai válaszkritériumok szerint 1 komplett és 27 parciális remissziót észleltünk (68%; 95% konfidencia határ esetén, KI: 64,4–71,6%). Az átlagosan tizennyolc (4–36) hónapos követési idő alatt 16 beteget vesztettünk el, átlagos túlélésük 15 (4–36) hónap volt. A progresszióig eltelt idő 10,7 (2–18) hónap volt *(2. táblázat)*.

Négy esetben tüdőmetastasisok alakultak ki, 9 esetben intrahepaticus, 5 esetben nyirokcsomó-progresszió jelentkezett. A májkapui nyirokcsomó-metastasisok megjelenése esetén az intraarterialis kezelést felfüggesztettük, és csak szisztémás kezelést folytattunk. Az összes kezelési ciklusok száma: CE: 119 (1–4), szisztémás: 137 (2–7).

A kezelések kezdetén 38 esetben észleltünk kóros tumormarker értékeket, ez 92 %. A beavatkozásokat követően 34 esetben (89%) a klinikai válaszkészségtől függetlenül, az átlagos tumor marker szint szignifikánsan csökkent. A tumormarker válasz és a klinikai válaszkészség statisztikailag szignifikáns összefüggését nem tudtuk igazolni *(3. táblázat)*.

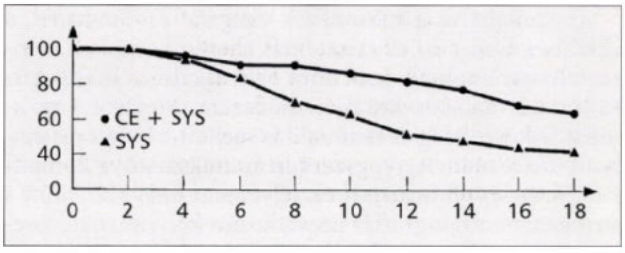
3. táblázat: A tumormarkerek átlagos értékei kombinált kezelés előtt és után

	Kezelés előtt	p-érték	Kezelés után	p-érték	Remisszió esetén
CEA	189,3		106		104,8
CA 50	179,5	p<0,001	120,3	p<0,29	116,7
CA 242	510,2		244,9	NS.	307,8
CA 19-9	71,9		36,7		40,1
Ferritin	265		177,6		165,1

NS: nem szignifikáns

Az átlagos antigénértékek ismert májmetastasisok esetén jelentősen meghaladják a normálértéket. A beavatkozás után szintjük szignifikánsan csökken, de ennek mértéke és a terápiás válasz között statisztikailag igazolható összefüggés nem volt kimutatható

A kétféle kezelési modalitással elért eredményeket összehasonlítva mind a terápiás válaszkészség (p<0,01), mind a progresszióig eltelt idő (p<0,05) és az átlagos túlélés (p<0,02) terén a chemoembolisatio és szisztémás chemotherapia alkalmazása szignifikánsan kedvezőbb a konvencionális szisztémás kezelésnél *(1. ábra)*.



1. ábra: A kombinált és a szisztémás kezelésben részesült betegek átlagos túlélési ideje
CE + SYS = chemoembolisatio + szisztémás kezelés;
SYS = szisztémás kezelés

4. táblázat: A chemoembolisatio mellékhatásai

Mellékhatás	Előfordulási gyakoriság
Láz	26/41 Gr. 3: 4
Fájdalom	28/41
Cholangiohepatitis (kémiai)	4/41
Emelkedett májfunkciós paraméterek	13/41
Leukopenia	3/41 Gr. 3: 0
Thrombocytopenia	4/41 Gr. 3: 1

Gr. 3: a WHO toxicitási skála szerint 3. súlyossági fokozatú mellékhatás

A chemoembolisatiót követően leggyakoribb volt a hőemelkedés, láz, felhasi fájdalom és átmeneti májfunkciós enzimemelkedés jellemezte postembolisatiós syndroma. A kémiai cholangiohepatitis szteroid adásával megelőzhető. Egy esetben jelentkezett 50 000 G/l alatti thrombocytopenia, vérzéses jelenségek nem kísérték

5. táblázat: Az 5-fluorouracil és leukovorin szisztémás kezelés mellékhatásai

Mellékhatások szisztémás kezelés esetén	WHO Gr. 3 toxicitás
Diarrhoea	5
Mucositis	3
Hányás	2
Leukopenia	2
Thrombocytopenia	2
Bőrhámlás	1

A kombinált terápiás modalitás szisztémás ciklusaiban a WHO toxicitási skála 3. súlyossági fokozatát elérő mellékhatások között leggyakoribb a hasmenés és a mucositis. WHO 4. fokozatú toxicitást nem észleltünk

A leggyakoribb mellékhatás a postembolisatiós syndroma volt: felhasi fájdalom, láz, hőemelkedés, a májfunkciós enzimek átmeneti emelkedése. Négy esetben fordult elő kémiai cholangiohepatitis. Egy betegnél alakult ki 50 G/l alatti thrombocytopenia, vérzéses jelenség nélkül. Nem észleltünk katéter okozta komplikációt és a kezeléssel összefüggő halálos szövődményt *(4. táblázat)*. A chemoembolisatiót követő intravénás chemotherapia mellékhatásai gyakoriságukban és súlyosságukban nem különböztek a konvencionális kezelés során észleltektől *(5. táblázat)*. WHO toxicitási skála szerint 3. fokozatú mellékhatás: 5 esetben diarrhoea, 3 esetben mucositis, mely lokális kezelésre gyógyult, 2 esetben hányás, 2–2 esetben leukopenia lázas szövődmény, illetve thrombocytopenia vérzéses jelenségek nélkül, egy betegben súlyos, lemezes bőrhámlás volt. Toxikus jelenségek miatt a kezelés halasztása vagy dózisredukció nem vált szükségessé.

Összefoglalva a hároméves vizsgálat eredményeit, a chemoembolisatio és szisztémás chemotherapia a colorectalis carcinomák resectióra nem alkalmas májmetastasisainak hatásos kezelési módszere. Megfelelő technikai felkészültség és manualitás mellett a katéteres embolisatio viszonylag egyszerűen kivitelezhető, a komplikációk és szövődmények veszélye nem nagyobb, mint a szokványos angiográfiás beavatkozásoké. A várható kockázattal szemben áll a konvencionális szisztémás chemotherapiához képest magasabb terápiás válaszkészség, hosszabb progressziómentes és átlagos túlélés.

Megbeszélés

Az intraarterialis chemotherapia azon az alapvető megfigyelésen alapul, hogy a tumorsejtek vérellátásukat az arteria hepaticából kapják, míg a parenchyma ellátásában a vena portae rendszere dominál (14). Az első prospektív randomizált vizsgálatról *Grage* számolt be 1979-ben (7). Számos klinikai tanulmányban biztató terápiás válaszkészséget igazoltak, de ezzel párhuzamosan a túlélési eredmények nem javultak látványosan. 1976 és 1995 között e tárgyban 149 közleményből 6 volt prospektív, randomizált, összehasonlító vizsgálat. *Harmantas és msai* által végzett metaanalízis végső kicsengése az volt, hogy a regionális kezelésben részesült betegek egyéves túlélése 10 a kétéves 6 %, statisztikailag szignifikánsan jobb, mint a szisztémás chemotherapiával kezelteké (8). *Wagman* és *Kemeny* 1990-ben (22) számolt be randomizált prospektív vizsgálatról, melyben három szer – BCNU, Mitomycin-C és FUDR –, valamint kizárólag FUDR intraarterialis alkalmazását követően, a válaszkészséget és a túlélést is kedvezőbbnek találta a kombinált kezelés során. *O'Connel és mtsai* (16) 1994-ben közölt vizsgálatában intrahepaticus FUDR és szisztémás 5-FU/LV terápia szekvenciális alkalmazásával 26 betegben 15/26 (58%) terápiás válaszkészségről, 10 hónap progressziómentes és 18 hónapos átlagos túlélésről számoltak be. *Safi és mtsai* (18) gyakorlatában a májmetastasisok sikeres resectiós műtétét követő szimultán intraarterialis és intravénás FUDR adjuváns chemotherapia csökkentette a recidíva valószínűségét és javította a túlélést. A SWOG munkacsoport 32 beteg esetében értékelte intrahepaticus chemoembolisatio – angiostat kollagénben kevert adriamycin, cisplatina és mitomycin alkalmazásával hathetenként – és folyamatos infúzióban adott 200 mg/m^2/nap 5-FU + heti 20 mg/m^2 leukovorin 28 napos ciklusokban kombinált alkalmazását. Egy komplett és kilenc részleges klinikai választ értek el (31%). A progresszióig eltelt átlagos idő 7 hónap, a túlélés 14 hónap volt. Tizennyolc beteg esetében észleltek WHO-skála szerinti 3. fokozatú és 7 esetben 4. fokozatú toxicitást. A kezeléssel összefüggő halálos szövődmény nem fordult elő (13). *Rougier* prospektív, randomizált vizsgálatában a FUDR intraarterialis chemotherapia során észlelt hepatobiliaris komplikációk, és az extrahepaticus progresszió megelőzésére mitomycin-C-t alkalmaztak (8 mg/m^2 az első napon) intrahepaticusan, és intravénásan a standard 400 mg/m^2 5-FU+20 mg/m^2 leukovorint (1–5. napon 28 napos ciklusokban) izolált májmetastasisok kezelésére. Harmincnégy beteg adatait értékelve egy komplett, tíz parciális remissziót értek el. Az egyéves túlélés 69%, a kétéves 34% volt. Toxikus mellékhatások alig jelentkeztek, neutropenia és thrombocytopenia lépett fel, ez utóbbi egy esetben volt 4. súlyossági fokozatú. Nem észleltek hepatobiliaris mellékhatást (17). Hazai vonatkozásban a lipiodolban történő szuszpendálás és chemoembolisatio módszerének alkalmazása terén *Kónya* (11, 12) és *Vígváry* (12) fejtettek ki úttörő munkásságot. Hepatocellularis carcinomák esetén *Herszényi és mtsai* (9), a metastaticus intrahepaticus malignomák esetében *Englóner és mtsai* (5) számoltak be jó eredményekről. Az antineoplasztikus szerek olajos kontrasztanyagban szuszpendálva szelektíven és tartósan kötődnek az intrahepaticus tumorszövethez (10, 15). Cisplatina, mitomycin-C, antraciklinek intraarterialis adása és a tumor embolisatiója bizonyult a leghatékonyabbnak (6, 9, 12, 20). Ezeknek a szereknek a teljes test clearance és first-pass metabolizációja elmarad a FUDR és 5-FU tulajdonságaitól, de alkalmazásuk előnyei a következők:

– A három szer hatásmechanizmusa eltérő, és szinergizmus érvényesül köztük.

– A multidrug-resistance (MDR) kialakulásának esélye csökken.

– A lipiodolban történt szuszpendálás és a zselatinszivacsos embolizálás következtében a szisztémás keringésbe bekerülésük minimális, és helyi hatásuk tartós, hetekig tart.

Adataink elemzése összecseng az irodalomban közölt eredményekkel. A terápiás válaszkészség szignifikánsan jobb kombinált kezelés esetén, és ez a statisztikailag igazolható összefüggés tükröződött a túlélésben és a progresszió bekövetkeztéig eltelt időben is. A terápiás eredmények alapján az alkalmazott palliatív kezelés hasznos és értékes modalitás colorectalis carcinomák sebészi resectióra nem alkalmas izolált májmetastasisai esetén. Átmeneti és viszonylag jól tolerálható mellékhatások mellett életet veszélyeztető szövődmény nem alakult ki.

A klinikai vizsgálat alapján megítélt általános állapot, életminőség a kombinált terápia hasznosságát igazolja válogatott esetekben (1). A kezelési modalitás értékének, onkoterápiában elfoglalt helyének pontosabb megítélésére prospektív, randomizált vizsgálat szükséges.

IRODALOM: 1. *Allen-Mersh, T. G., Earlam, S., Fordy, C. és mtsai:* Quality of life and survival with continuous hepatic-artery floxuridine infusion for colorectal liver metastases. Lancet, 1994, *344,* 1255–1260. – 2. *Bailar, J. C. III., Mosteller, F. (szerk.):* Medical Uses of Statistics. Waltham, Massachusetts, NEJM Books 1986. – 3. *Bierman, H. R. és mtsai:* Studies on blood supply of tumours in man–Vascular patterns of liver by hepatic arteriography in vivo. J. Natl. Cancer. Inst., 1951, *12,* 107. – 4. Demográfiai évkönyv 1995. Központi Statisztikai Hivatal, Budapest, 1996. – 5. *Englóner L., Bánsághi Z., Molnár J. és mtsai:* Kiterjedt, rosszindulatú májtumorok lokális kezelése intervenciós radiológiai módszerekkel. Magy. Belorv. Arch., 1997, *50,* 213–216. – 6. *Epstein, B. E., Coia, L. C., Lattanzi, J. és mtsai:* Phase III trial of intraarterial 5-FU, doxorubycin and cisplatinum (FAP) and escalating doses of radiotherapy (RT) in surgically unresectable carcinoma confined to the liver: A Fox Chase Cancer Center (FCCC) study. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 1996, *15,* 200. – 7. *Grage, T. B., Vassilopoulos, P. P., Shingleton, W. W. és mtsai:* Results of a prospective randomised study of hepatic artery infusion with 5-FU versus intravenous 5-FU in patients with colorectal cancer metastatic to the liver. Surgery, 1979, *86,* 550–555. – 8. *Harmantas, A., Rotstein, L. E., Langer, B.:* Regional versus systemic chemotherapy in the treatment of colorectal

carcinoma metastatic to the liver. Cancer, 1996, *78*, 1639–1645. – 9. *Herszényi L., Farinati G., De-Maria N. és mtsai:* Transzkatéteres helyi arteriális kemoembolizáció az inoperábilis hepatocelluláris carcinomás betegek palliatív kezelésében. Orv. Hetil., 1995, *136*, 643–647. – 10. *Inoue, H., Kobayashi, H., Itoh, Y. és mtsai:* Treatment of liver metastases by arterial injecion of Adriamycin/Mitomycin C Lipiodol suspension. Acta Radiologica, 1989, *30*, 603–608. – 11. *Kónya Z.:* Olajos kontrasztanyag (lipiodol-ultrafluid) alkalmazása a máj malignus folyamatának diagnózisában. Magy. Radiol., 1993, *67*, 7–11. – 12. *Kónya Z., Vígváry Z.:* A superselectiv lipiodolisatio primer hepatomák katéteres terápiájában. Magy. Radiol., 1995, *69*, 132–134. – 13. *Leichman, L., Jacobson, C. G., Zalupski, M. és mtsai:* Combined hepatic chemoembolisation (CE) and systemic continuous infusion 5FU (CIFU) + leucovorin (LV) for metastatic colorectal cancer (MCC): a phase II Southwest Oncology Group Trial. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 1996, *15*, 215. – 14. *Link, M., Ross, W., Clingan, P. és mtsai:* Treatment of liver metastases with intraarterial Lipiodol–Adriamycin. Reg. Cancer Treat., 1993, *3*, 121–124. – 15. *Nakamura, K., Tashiro, S., Hiraoka, T. és mtsai:* Studies on antitumour treatment with an oily anticancer drug injected into the ligated feeding hepatic artery for liver cancer. Cancer, 1983, *52*, 2193–2200. – 16. *O'Connel, M. J., Maillard, J. A., Nagorney, R. A. és mtsai:* Sequential intrahepatic 5-fluorodeoxyuridine (FUDR) and systemic 5-fluorouracil (5FU)+leucovorin (LV) in patients with metastatic colorectal cancer (CRC) confined to the liver. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 1994, *13*, 219. – 17. *Rougier, P. H., Ducreux, M., Ychou, M. és mtsai:* Intraarterial hepatic chemotherapy (IAHC) using mitomycin C combined to intravenous chemotherapy (IVC) using 5FU + folinic acid (FA) for hepatic metastases from colorectal cancer (HMCRC). Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 1996, *15*, 206. – 18. *Safi, F., Hepp, G., Berger, H. G.:* Simultaneous adjuvant regional and systemic chemotherapy after resection of liver metastases of colorectal cancer. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 1996, *15*, 226. – 19. *Stagg, R. J., Venook, A. P., Chase, J. L. és mtsai:* Chemoembolisation of primary and metastatic liver tumours. Reg. Cancer Treat., 1992, *1–2*, 53–57. – 20. *Taniguchi, H., Takahashi, T., Yamaguchi, T. és mtsai:* Intraarterial infusion chemotherapy for metastatic liver tumours using multiple anticancer agents suspended in a lipid contrast medium. Cancer, 1989, *64*, 2001–2006. – 21. *Tellez, C., Benson, A. B. III., Lyster, M. és mtsai:* Chemoembolisation for colorectal metastases to the liver. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 1995, *14*, 198. – 22. *Wagman, L. D., Kemeny, M. M., Leong, L. és mtsai:* A prospective randomised evaluation of the treatment of colorectal cancer metastatic to the liver. J. Clin. Oncol., 1990, *8*, 1885–1893.

(Pajkos Gábor dr., *Budapest*, Városligeti fasor 9–11. 1071)

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 BETEG MINDEN PERCÉRE ÜGYELÜNK

Allergodil® orrspray

azelastin

► Befúvás után 15 percen belül hatékony segítség az allergiás rhinitis tüneteivel szemben.

► Napi kétszeri befúvás elegendő orrlyukanként, reggel és este (összesen 0.56 mg). Legalább 12 órán át tartó hatás.

► Kiváló tolerálhatóság – megbízható hatékonyság szezonális és perenniális rhinitis esetén egyaránt.

► 6 éves kor feletti gyermekeknek is biztonsággal adható.

ASTA MEDICA

További információk:
ASTA MEDICA Kft.
1036 Budapest, Galagonya u. 5.
Tel.: 250-2450 Fax: 250-2460

OGYI-eng. száma: 6232/41/96

Hatásos lázcsillapító csecsemőknek és kisgyermekeknek **3 hónapos kortól**. A Panadol család legfiatalabb tagja.

Panadol
Baby & Infant

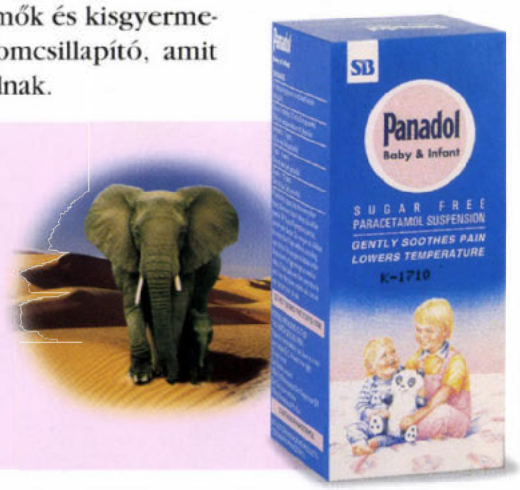
Panadol
Baby & Infant szuszpenzió
Kíméletesen a láz és a fájdalom ellen

A Panadol immár 40 éve a világ egyik legnépszerűbb láz- és fájdalomcsillapítója. Ez annak köszönhető, hogy hatóanyaga, a paracetamol elismerten az egyik legkevesebb mellékhatást kiváltó, azaz az egyik legbiztonságosabb hatóanyag. Így az ENSZ Egészségügyi Szervezete (WHO)* az elsődlegesen alkalmazandó láz- és fájdalomcsillapítónak a paracetamol tartalmúakat ajánlja.

A Panadol Baby & Infant szuszpenzió speciálisan csecsemők és kisgyermekek számára kifejlesztett, könnyen adagolható láz- és fájdalomcsillapító, amit kellemes eper íze és illata miatt a gyermekek szívesen elfogadnak.

A Panadol Baby & Infant szuszpenzió

- Csillapítja a meghűléssel, influenzával és a gyermekkori fertőző megbetegedésekkel járó lázat.
- Enyhíti a fogzás fájdalmait, a fogfájást és a torokfájást.
- Hatóanyaga a gyermekorvosok által** jónak tartott láz- és fájdalomcsillapító, a paracetamol.
- Nem tartalmaz cukrot, alkoholt, sem szalicilátot.
- Gyermekzáras kupakkal ellátott.
- Vény nélkül kapható.



Adagolása:

A gyermek kora	Adag
3 hónap alatt	kizárólag az orvos előírása szerint
3 hónap - 1 év	1/2-1 adagoló kanálnyi (2,5-5 ml)
1 év - 6 év	1-2 adagoló kanálnyi (5-10 ml)
6 év - 12 év	2-4 adagoló kanálnyi (10-20 ml)

Adagolása kizárólag az orvos utasítása és a dobozban található betegtájékoztató szerint történhet. A gyógyszer bevétele 4 órán belül nem ismételhető, 24 óra alatt pedig legfeljebb 4 alkalommal vehető be az egyszeri adag. Az előírt adagokat túllépni tilos. Gyermekeknek orvosi utasítás nélkül 2-3 napon túl nem szabad adni. Máj- vagy veseelégtelenségben szenvedők csak orvosi ellenőrzés mellett használhatják. Túladagolás esetén étvágytalanság, hányinger, hányás, izzadás, általános rossz közérzet jelentkezhet. Ilyen tünetek előfordulása esetén a gyógyszer szedését abba kell hagyni és haladéktalanul orvoshoz kell fordulni. Más paracetamol tartalmú készítményekkel egyidejűleg nem alkalmazható.

SB
SmithKline Beecham
Consumer Healthcare

*World Health Organisation Analgestic Ladder (WHO ajánlása a lépcsőzetes láz- és fájdalomcsillapításra)
**Országos Csecsemő- és Gyermekegészségügyi Intézet módszertani levele (1995)

1023 Budapest, Frankel Leó út 30-40. II. emelet
Telefon: 326-4891

KLINIKAI KUTATÁS

A testösszetétel multifrekvenciás impedanciaméréssel nyert eredményei elhízott, egészséges és mucoviscidosisos gyermekekben

Madarasi Anna dr.[1], Holics Klára dr.[2], Újhelyi Rita dr.[2] és Czinner Antal dr.[1]

Heim Pál Gyermekkórház Budapest, Belgyógyászati Osztály (osztályvezető főorvos: Czinner Antal dr.)[1]
Mucoviscidosis Szakrendelő (rendelésvezető főorvos: Holics Klára dr.)[2]

A szerzők összesen 90 gyermek testösszetételét (életkor 3–18 év) vizsgálták Human-IM scan multifrekvenciás impedanciamérővel. Harminc elhízott gyermek (17 fiú, 13 lány, átlagos életkoruk 11,47 év, 4–17 év között), 30 mucoviscidosisban szenvedő gyermek (12 fiú, 18 lány, átlagos életkoruk 9,73 év, 3–18 év között) és 30 egészséges gyermek (12 fiú, 18 lány, átlagos életkoruk 12,07 év, 7–18 év között) adatait hasonlították össze. Azt tapasztalták, hogy a zsírszázalék növekedésével fordított arányban csökken az összfolyadéktér. Az összfolyadéktér százalékában kifejezett extracelluláris folyadéktér elhízott gyermekekben szignifikánsan magasabb volt, mint a másik két csoportban: a mucoviscidosisban szenvedő és az elhízott csoport között ($p<0,01$) és az egészséges és az elhízott csoport között ($p<0,05$). Az egészséges gyermekekben az összfolyadéktér százalékában kifejezett extracelluláris folyadéktér szignifikánsan magasabb értéket mutatott, mint a mucoviscidosisban szenvedő gyermekekben ($p<0,05$). Mind az extracelluláris tömeg, mind az intracelluláris tömeg testtömeghez viszonyított százalékos értéke elhízottakban szignifikánsan kisebb volt, mint az egészséges ($p<0,01$) és a mucoviscidosisos ($p<0,01$) gyermekekben. A kicserélhető Na/K arány értéke mindhárom csoportban kisebb volt, mint a felnőttekben megadott normálérték (>0,87), de elhízott gyermekek értéke szignifikánsan magasabb volt, mint a másik két csoport értéke: a mucoviscidosisos és az elhízott csoport között ($p<0,01$), az egészséges és az elhízott csoport között ($p<0,05$). Hasznosnak tartjuk ennek a megbízható, gyors, noninvazív, könnyen kivitelezhető módszernek az alkalmazását a gyermekgyógyászatban különböző kórállapotokban a testösszetétel meghatározására.

Kulcsszavak: multifrekvenciás impedancia, testösszetétel, mucoviscidosis, gyerekkori elhízás

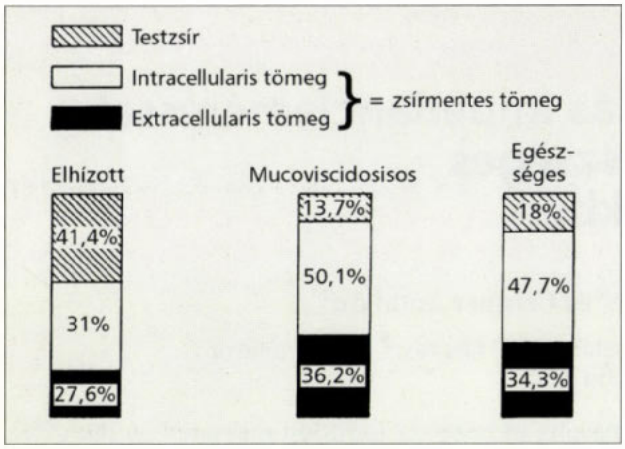
Results of body composition measured by multifrequency impedance in overweight children, healthy children and children with cystic fibrosis. The body composition of a total of 90 children (aged 5–18) were subjected to multifrequency impedance measurement with a Human IM Scan impedance analyser. We compared data of 30 overweight children (17 boys, 13 girls; mean age 11.47 yrs, range: 4–17 yrs), 30 children with cystic fibrosis (12 boys, 18 girls; mean age 12.8 yrs, range: 3–24 yrs) and 30 healthy children (12 boys, 18 girls; mean age 13.4 yrs, range 7–18 yrs). The percentage of fat mass was found to be inversely proportional to total body water. Extracellular water expressed as a percentage of the total body water was significantly higher in overweight children than in the other two groups: ($p<0.01$) between children with cystic fibrosis and overweight children, ($p<0.05$) between healthy children and overweight children. Extracellular water expressed as a percentage of total body water was lower in children with cystic fibrosis than in healthy children ($p<0.05$). The ratios of extracellular mass and body cell mass to body weight were significantly lower in overweight children that in healthy children ($p<0.01$) or in children with cystic fibrosis ($p<0.01$). The ratio of exchangeable sodium and potassium was lower in all three groups than the normal value given for adults (>0.87), but in overweight children it was significantly higher than in the other two groups: ($p<0.01$) between children with cystic fibrosis and overweight children, ($p<0,05$) between healthy children and overweight children. Multifrequency impedance measurement is reliable, fast, non-invasive, easy to carry out, therefore we consider it very useful in determining the body composition of children in various pathological conditions.

Key words: multifrequency impedance, body composition, cystic fibrosis, overweight children

Testünk összetételének pontos megismerése megkönnyíti a fiziológiás és patológiás folyamatok megértését. Régi törekvés olyan noninvazív mérési módszer kialakítása, mely megbízható, gyors, könnyen kivitelezhető és reprodukálható, így a gyermekgyógyászat területén is jól alkalmazható. Több közlemény foglalkozik a bioelektromos impedenciamérés eredményeivel a gyermekgyógyászatban (1, 5, 13, 20, 23). Tudományos vizsgálatok igazolták, hogy ez a módszer alkalmas a test összetételének meghatározására, és megvannak a fenti előnyös tulajdonságai (4, 7, 8, 15, 17, 18, 22, 25, 28).

A multifrekvenciás impedanciamérés során a test háromcellás modelljét használjuk alapul (9, 32), mely nemcsak a zsírt és a zsírmentes tömeget különbözteti meg,

Rövidítések: M = mucoviscidosis; E = egészséges; O = elhízott; Ttkg = testtömeg kg; TBW = összfolyadéktér a testtömeg százalékában; ICW = intracelluláris folyadéktér az összfolyadéktér százalékában; ECM = extracelluláris tömeg a testtömeg százalékában; ICM = intracelluláris tömeg a testtömeg százalékában; Na/K = kicserélhető Na és K aránya



1. ábra: A test háromcellás modellje az általunk vizsgált gyermekekben

hanem a zsírmentes tömeget is felosztja extra- és intracelluláris tömegre *(1. ábra)*. A módszer gyakorlati jelentősége abban rejlik, hogy már akkor jelzi a testösszetételbeli változásokat, amikor még a tápláltsági állapotra jellemző klinikai, kémiai indikátorok változatlanok (21, 24).

A gyakorlatban a mérés úgy zajlik, hogy alacsony feszültségű nagy frekvenciájú áramot vezetünk a testbe, majd mérjük az elektromos impedanciát (22). Minél több frekvencián végezzük el a mérést, annál pontosabb eredmény várható (3, 14). Az alacsony frekvenciájú áram főleg az extracelluláris folyadékon, míg a magas frekvenciájú áram mindkettőn áthatol.

Vizsgálatunk célja volt, hogy összehasonlítsuk a multifrekvenciás impedanciamérése alapján nyert, a test összetételére vonatkozó adatokat elhízott, egészséges és mucoviscidosisban szenvedő gyermekekben (1, 2, 29–31). Vizsgálatainkat kiterjesztettük a test folyadéktereinek, valamint zsír- és zsírmentes tömegének elemzésére is. Összefüggést kerestünk az azonos csoporton belül mért különböző testösszetevők között, valamint a három csoport azonos jellemzőit hasonlítottuk össze. Arra kerestük a választ, hogy van-e olyan, a multifrekvenciás impedanciamérés során nyert adat, amivel jellemezhető az elhízott és a mucoviscidosisban szenvedő gyermekek testösszetétele.

Azért választottuk az elhízást és a mucoviscidosist, mert mindkét betegségcsoportban nagy jelentősége van mind a diagnosztikában, mind a terápia követésében a testösszetétel pontos ismeretének (1, 27).

Az elhízás egészségügyi jelentősége közismert, számos betegség elindítója, fenntartója lehet: II. típusú diabetes mellitus, cardiovascularis betegségek, mozgásszervi betegségek (16). Ezért fontos, hogy már gyermekkorban felismerjük, és kezeljük az elhízottakat. Az eredményes kezelés nehézségei ismertek (a megfelelő diéta előírása, annak betartatása, a fokozott testmozgásra való szoktatás) és ez gyermekkorban még kifejezettebben jelentkezik. Az elhízott gyermekek kezelésénél figyelembe kell vennünk azt is, hogy a gyermek számára feltétlenül biztosítanunk kell a testi és szellemi fejlődéséhez szükséges tápanyagokat. Úgy kell elérnünk a testtömeg percentil csökkenését, hogy a hossznövekedés üteme ne csökkenjen, de a zsírmentes testszövet – elsősorban az izomszövet – növekedjék. A terápia eredményességét nem elegendő csak a testtömeg és testhossz, illetve az ezekből származtatható antropometriai adatok megfigyelésével nyomon követni, hanem a zsírtartalom és a zsírmentes tömeg alakulását is ismernünk kell.

A mucoviscidosisban szenvedő gyermekek testösszetételének vizsgálata szintén gyakorlati jelentőségű. A mucoviscidosis az egyik leggyakoribb herediter megbetegedés (kb. 1 : 4000 élveszülés). A betegség lényege, hogy az exocrin mirigyek működészavara következtében a normálistól eltérő, sűrű, tapadós váladék képződik, gátolva ezzel az adott szerv normális működését. Elsősorban a tüdők, a pancreas, az epeutak és a bélnyálkahártya érintett. Ebből adódóan a légúti tünetek mellett a felszívódási zavar és ennek következményeként a malnutritio kialakulása, valamint a verejtékkel történő NaCl-vesztés jellemző erre a betegségre. A malnutritióval járó betegségek kórtanának megismeréséhez ad segítséget a testösszetétel vizsgálata (12, 32).

A gyakorlati munka számára azért fontos ennek a beteganyagnak a vizsgálata, mert a mucoviscidosisos beteg tápláltsági állapota döntő hatással van a betegség kórlefolyására. Egyértelmű adatok vannak arra vonatkozóan, hogy a jobb tápláltsági állapotban lévő mucoviscidosisos betegek pulmonalis statusa kedvezőbben alakul (6, 10, 19, 27). Ez azért nagyon fontos, mert ezeknek a betegeknek az életminőségét és élettartamát a tüdők állapota határozza meg. A betegek gondozása során komoly erőfeszítést jelent a számukra szükséges – sokszor a korcsoportjuknak megfelelő értéknél akár 50%-kal nagyobb – energia bejuttatása. A diétának ebben az esetben is mindig egyénre szabottnak kell lennie (19), és folyamatosan ellenőriznünk kell a diéta testösszetételre kifejtett hatását. Az adatok ismeretében korán felismerhető, ha változtatnunk kell a kezelésen.

Módszer

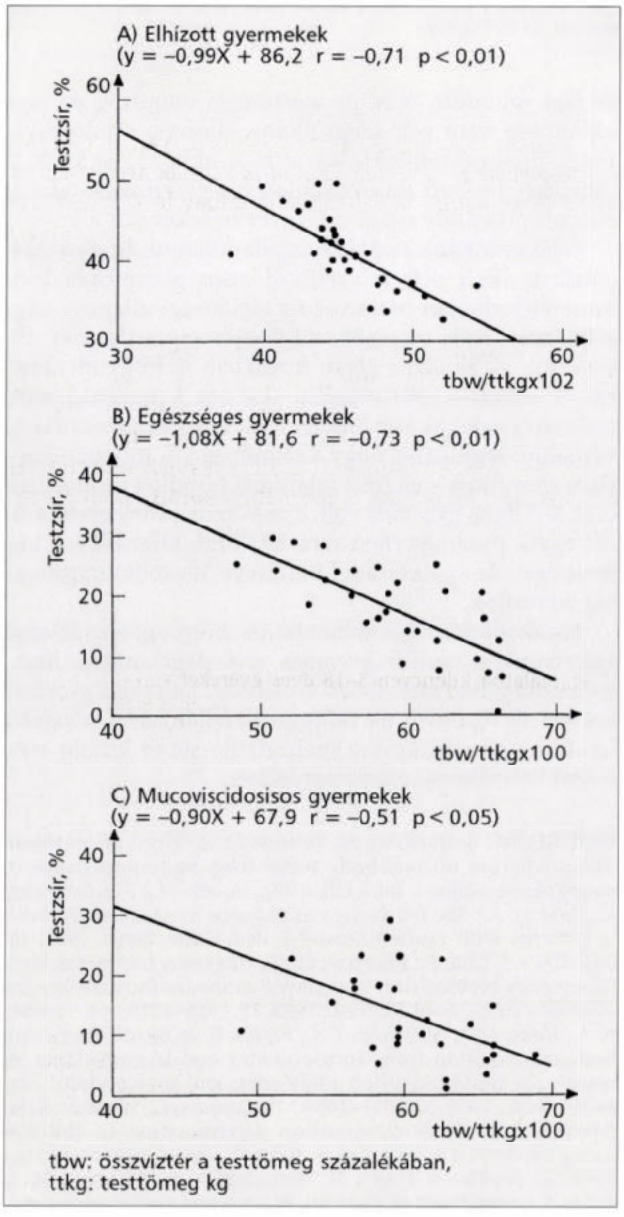
A vizsgálatba kilencven 3–18 éves gyereket vontunk be. Harminc elhízott gyermeket (17 fiú, 13 lány, átlagos életkor 11,47 év, 4–17 év között) a testzsírszázalék meghatározása alapján választottuk ki: lányoknál 30%, fiúknál 25% feletti zsírszázalékot vettünk kórosnak. A kontrollcsoportba harminc (12 fiú, 18 lány, átlagos életkor 12,07 év, 7–18 év között) a kórházunk belgyógyászati ambulanciáján és osztályán megjelent, banális betegségből gyógyuló gyermek került. Harminc mucoviscidosisos gyermek (12 fiú, 18 lány, átlagos életkor 9,73 év, 3–18 év között) a kórház keretén belül működő Mucoviscidosis Szakrendelés által gondozottak közül válogatás nélkül került ki. A diagnózist a klinikai kép, és a verejték kóros klórértéke (>60 mmol/l) támasztotta alá, valamint minden esetben történ genetikai vizsgálat is (20 esetben dF508/dF508, 6 esetben dF508/N, 3 esetben N/N, 1 esetben dF508/17171 G).

A testösszetétel-vizsgálatot a Human-IM scan típusú multifrekvenciás impedanciamérő készülékkel végeztük, az adatokat a Dietosystem szoftverrel dolgoztuk fel. A vizsgálatot legalább 8 órás éhezés és szomjazás után, valamint közvetlenül a hólyag kiürítése után kezdtük el, a gyerekek a vizsgálat előtt minimum 10 percig nyugalmi helyzetben voltak. A gyermekeket ruhában (de zokni és cipő nélkül) fekvő helyzetben vizsgáltuk. Az öntapadós elektródákat a gyár előírása szerint helyeztük fel: az elsőt a jobb kéz dorsalis felszínén az os radiale és ulnare distalis prominentiáját összekötő vonal közepén, a másodikat ettől 5 cm-re distalis irányba, a harmadik a jobb láb dorsalis felszínén az os malleoli medialist és lateralist összekötő vonal közepén, a negyediket ettől 6 cm-re distalisan. Amennyiben a gyermek végtagjai kisebbek voltak, semmint ez megvalósítható legyen, akkor a distalis elektródákat a metacarpusok, illetve a metatarsusok distalis végéhez helyeztük, és ettől mértük ki az előírásban szereplő 5, illetve 6 cm-t proximalis irányban.

A méréseket 1, 5, 10, 50 és 100 kHz frekvencián, 800 μA-áramerősséggel minden esetben ugyanaz a személy végezte. A vizsgálat kivitelezése az adatbevitellel együtt sem vett igénybe 10 percnél többet, a gyerekek számára nem volt megterhelő. A proximális elektródákban mért feszültségcsökkenést regiszt-

ráltuk. A szoftverben tárolt képlethez szükséges mérési adatokhoz a következő műszereket használtuk: testtömegmérés: Salus típusú személymérleg; testmagasságmérés: Seca (Mod. 220) típusú mérőeszköz; végtagkerületek: a kereskedelemben kapható mérőszalag.

A statisztikai elemzést az SPSS programmal végeztük: minden vizsgálati csoportban elvégeztük a középérték-számítást, az összehasonlítás ANOVA-val történt (multiple range test Bonferroni szerint módosítva, szignifikáns érték $p<0,05$) és a linearis regressziószámítást (szignifikáns érték $p<0,05$).



2. ábra: A zsírszázalék és az összfolyadéktér összefüggése elhízott (n = 30), egészséges (n = 30) és mucoviscidosisos (n = 30) gyermekekben

Eredmények

A test összfolyadéktere a testtömeg százalékában kifejezve és a test zsírszázaléka között mindhárom csoportban a már ismert szignifikáns összefüggést találtunk: minél nagyobb a test zsírtartalma, annál alacsonyabb az összfolyadéktere *(2. ábra)*.

A folyadékterek megoszlása nem mutatott összefüggést a testzsírszázalék mértékével.

A testtömegindex [testtömeg kg/testmagasság $(m)^2$] értékek összehasonlításakor nem volt szignifikáns különbség a mucoviscidosisos gyermekek és egészséges társaik értéke között.

Az elhízottak zsírszázaléka szignifikánsan ($p<0,01$) magasabb volt a másik két csoport zsírszázalékánál. Az elhízott gyermekek testtömegszázalékban kifejezett összfolyadéktere szignifikánsan ($p<0,01$) különbözött mind az egészséges, mind a mucoviscidosisos gyermekek értékétől. A mucoviscidosisos és az egészséges csoport között a különbség nem volt szignifikáns. Az összfolyadéktér százalékában kifejezett intracelluláris folyadéktér szignifikánsan kisebb volt az elhízott, mint a mucoviscidosisos ($p<0,01$), illetve az egészséges gyermekekben ($p<0,05$). Ez volt az egyetlen mutató, ahol szignifikáns különbséget találtunk az egészséges és a mucoviscidosisos gyermekek érékei között is ($p<0,05$): mucoviscidosisban mértük a legnagyobb értéket.

A zsírmentes testtömeg értékelése kapcsán azt tapasztaltuk, hogy a testtömeg százalékában kifejezett extracelluláris és intracelluláris tömeg egyaránt kövér gyermekekben volt a legkisebb, mind az egészséges, mind a mucoviscidosisos csoporttól szignifikánsan ($p<0,01$) különbözött. Az elhízottak kicserélhető Na/K aránya szignifikánsan magasabb volt, mint az egészséges ($p<0,05$), illetve a mucoviscidosisos gyermekeké ($p<0,01$) *(1. táblázat)*.

Tíz esetet találtunk, ahol a BMI 5 percentil érték alatti volt: 5 mucoviscidosisos és 5 egészséges gyermek. Bár az esetszám nagyon alacsony, összehasonlítottuk ezen gyermekek adatait is; közülük egyikben sem találtunk szignifikáns különbséget, ami azt jelenti, hogy a multifrekvenciás impedanciamérés módszerével nem lehet specifikusan a mucoviscidosisra jellemző testösszetételbeli eltérést kimutatni.

Megbeszélés

A testösszetétel meghatározásának szemléletében jelentős fordulat állt be a test háromkomponensű modellként való értelmezésekor. A kétkomponensű modell csak testzsírt és zsírmentes testtömeget különböztet meg, míg a háromkomponensű modell a zsírmentes testtömeget extra- és intracelluláris tömegre bontja. Erre a feladatra a multifrekvenciás impedanciamérés, illetve a mérési eredményekből predictiós egyenletekkel számítható értékek alkalmasak. Az irodalmi adatok alapján a módszer használható a fenti paraméterek meghatározására. Áttekintve az irodalmat nem találtunk olyan vizsgálatot, ami összehasonlítaná a különböző tápláltsági állapotban lévő gyermekek multifrekvenciás impedanciamérés módszerével meghatározható, a testösszetételre jellemző adatait. *Tomezsko és mtsai* (30) 1994-ben megjelent munkájukban teljes test elektrokonduktivitás-mérés módszerével végeztek hasonló vizsgálatokat mucoviscidosisos és egészséges gyermekekben, de munkájukban a folyadékterek alakulását nem mérték.

Vizsgálatunk során három csoport (egészséges, mucoviscidosisban szenvedő és elhízott gyerekek) adatait

1. táblázat: A multifrekvenciás impedanciamérés során nyert adatok mucoviscidosisban szenvedő (M) (n = 30), elhízott (O) (n = 30) és egészséges (E) (n = 30) gyermekekben

Paraméter	Életkor (év)			Testzsír %			TBW			ICW			ECM			ICM			Na/K		
	M	O	E	M	O	E	M	O	E	M	O	E	M	O	E	M	O	E	M	O	E
Átlag	9,73	11,47	12,07	13,7	41,4	18,0	60,14	45,5	58,9	80,7	65,9	72,9	36,2	27,6	34,3	50,1	31,0	47,7	0,36	0,70	0,51
S. D.	4,46	3,47	3,18	8,2	4,8	7,55	4,70	3,5	5,1	12,0	7,5	9,2	2,7	2,8	4,5	3,8	4,0	4,3	0,24	0,21	0,21
Minimum	3,00	4,00	7,00	0,9	32,9	0,7	48,9	37,7	48,3	61,1	55,1	59,4	29,9	23,6	16,4	43,3	34,3	43,6	0,02	0,17	0,01
Maximum	18,00	17,00	18,00	30,2	50,0	29,75	68,9	54,2	66,4	98,1	87,7	98,9	40,4	34,0	39,8	58,3	49,1	57,5	0,79	1,01	0,88

TBW: összfolyadéktér a testtömeg százalékában; ICW: intracelluláris víztér az összfolyadéktér százalékában; ECM: extracelluláris tömeg a testtömeg százalékában; ICM: intracelluláris tömeg a testtömeg százalékában; Na/K: kicserélhető Na és K aránya

elemeztük. Az általunk választott módszerrel jól tudtuk demonstrálni az elhízott gyermekekre jellemző testösszetételi elváltozásokat. Az elhízott gyermekek következő adatai szignifikánsan különböztek a másik két csoportétól:

A kórállapot lényegéből adódóan a test zsírszázaléka nagyobb volt elhízottakban, mint a másik két csoportban. Minél nagyobb volt a zsírszázalék értéke, annál kisebb volt az összfolyadéktér. Az összfolyadéktér százalékában kifejezett extracelluláris folyadéktér nagyobb volt, mint a másik két csoportban. Az elhízott gyermekekben a testtömeg százalékában kifejezett összfolyadéktér kisebb, mint a nem elhízottakban, és a folyadékterek eloszlása is különbözik: elhízottakra a viszonylag nagyobb extracelluláris folyadéktér volt jellemző.

A zsírmentes testtömeg elemzésekor azt tapasztaltuk, hogy ezen belül az extracelluláris és az intracelluláris tömeg százalékos megoszlása közel állandó (ECM kb. 41%; ICM kb. 59%) mindhárom csoportban, de a testtömeg százalékában kifejezett értékek az elhízott gyermekekben kisebbek voltak a másik két csoport értékeihez hasonlítva. Elhízottakban tehát a test zsírszázalék növekedése mind az extra-, mind az intracelluláris tömeg rovására valósul meg.

Elemeztük a kicserélhető Na/K arány alakulását is. Áttekintve az irodalmat nem találtunk a gyermekkori adatokra normálértékeket. A felnőttkorra megadott normálértékekhez (>0,87) viszonyítva gyermekeknél mindhárom csoportban szignifikánsan alacsonyabb értékeket kaptunk. A hányados elhízott gyermekekben szignifikánsan magasabb, mint a másik két csoportban: mucoviscidosisos és elhízott csoport között ($p<0,01$), egészséges és elhízott csoport között ($p<0,05$). Ez megegyezik azzal az észleléssel, hogy a hányados emelkedéséből pozitív nitrogénegyensúlyra lehet következtetni (11, 26). Kerestünk olyan mutatókat, amik esetleg a mucoviscidosisban szenvedő gyerekekre lennének jellemzőek. Szignifikáns különbséget az egészséges és a malnutritióval járó mucoviscidosisos gyermekek között csak egy adatban találtunk: az összfolyadéktér százalékában kifejezett extracelluláris folyadéktér alacsonyabb volt a betegcsoportban ($p<0,05$). A zsírszázalék csökkenésével egyenes arányban nő az összfolyadéktér testtömegszázalékban kifejezett aránya, ezen belül is az intracelluláris folyadéktér százalékos növekedése jellemző ebben a kórképben. Az, hogy ez az észlelés minden malnutritióval járó kórképben igaz-e, vagy speciálisan a mucoviscidosisban előforduló jelenség, még további vizsgálatokat igényel.

Fontos hangsúlyozni, hogy mucoviscidosisos gyermekek tápláltsági állapotára jellemző összes adat rosszabb értéket mutatott, mint az egészséges csoporté, de ez a különbség nem volt szignifikáns. Hasonló eredményre jutott *Tomezsko* munkacsoportja is, akik enyhe klinikai tüneteket mutató mucoviscidosisos gyermekek adatait hasonlította össze egészséges gyermekekével.

Saját munkánk alapján megállapíthatjuk, hogy a vizsgálatban részt vett mucoviscidosisos gyermekek testösszetétel alapján osztályozott tápláltsági állapota szignifikánsan nem rosszabb, mint egészséges társaiké. Elvégeztük az analízist olyan formában is, hogy kiválasztottuk azokat a gyermekeket, akiknek 5 percentil alatti testtömegindexük volt, hiszen ettől az összehasonlítástól várhatjuk leginkább, hogy valamilyen – a mucoviscidosisra specifikus – eltérést találjunk. Mindkét csoportban csak 5–5 ilyen gyermek volt. Ennél az alacsony esetszámnál egyik paraméterben sem találtunk szignifikáns különbséget, de az esetszám bővítésével további vizsgálatokat tervezünk.

Munkánk lényegét abban látjuk, hogy tapasztalatokat szereztünk a multifrekvenciás impedanciamérés használhatóságában különböző tápláltsági mutatójú gyermekekben, és bizonyos összefüggések feltárásával közelebb jutottunk az elhízás és a malnutritio során lezajló testösszetétel-változás megismeréséhez.

IRODALOM: 1. *Battisini, N., Brambilla, P., Virgili, F. és mtsai:* The prediction of total body water from body impedance in young obese subjects. Int. J. Ob., 1992, *16*, 207–212. – 2. *Borowitz, D., Conboy, K.:* Are bioelectric impedance measurements valid in patients with cystic fibrosis? J. Ped. Gastr. Nutr., 1994, *18*, 453–456. – 3. *Cha, K., Chertow, G. M., Gonzales, J. és mtsai:* Multifrequency bioelectrical impedance estimates the distribution of body water. J. Appl. Physiol., 1995, *79*, 1316–1319. – 4. *Conlisk, E. A., Haas, J. D., Martinez, E. J., Flores, R. és mtsai:* Predicting body composition from antropometry and bioimpedance in marginally undernutrished adolescents and young adults. Am. J. Clin. Nutr., 1992, *55*, 1051–1059. – 5. *Cordain, L., Whicker, R. E., Johnson, J. E.:* Body composition determination in children using bioelectrical impedance. Growth, Development Aging., 1988, *52*, 37–40. – 6. *Corey, M., McLaughlin, F., Williams, M. és mtsa:* A comparison of survival, growth and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. J. Clin. Epidemiol., 1988, *41*, 583–591. – 7. *Deurenberg, P., Wolde-Gebriel, Z., Schouten, F. J.:* Validity of predicted total body water and extracellular water using multifrequency bioelectrical impedance in an Ethiopian population. Ann. Nutr. Metab., 1995, *39*, 234–241. – 8. *Deurenberg, P., Schutz, Y.:* Body composition: overview of methods and future directions of research. Ann. Nutr. Metab., 1995, *39*, 325–333. – 9. *Deurenberg, P., Schouten, F. J. M.:* Loss of total body water and extracellular water assessed by multifrequency impedance. Eur. J. Clin. Nutr., 1992, *46*, 247–255. – 10. *Dowset, J., Mindi, M. S.:* Nutrition in the Management of cystic fibrosis. Nutr. Rev., 1996, *1*, 31–33. – 11. *Fjeld, C. R., Freundt-Thurne, J., Schoeller, D. A.:* Total body water measured by O-18 dilution and bioelectrical impedance in well and

malnutrished children. Pediatr. Res., 1990, *27*, 98–102. – 12. *Holt, T. I., Quirck, P. C., Cui, C. T.:* Methods for measurement of body composition in cystic fibrosis: the need for a suitable bedside technique. Pediatr. Pulmonol., 1992, *Suppl 8*, 304. – 13. *Houtkooper, L. A., Lohman, T. G., Going, S. B. és mtsa:* Validity of bioelectrical impedance for body composition assessment in children. J. Appl. Physiol., 1989, *66*, 814–821. – 14. *Jansen, D. F., Korbijn, C. M., Deurenberg, P.:* Variability of body density and body impedance at different frequencies. Eur. J. Clin. Nutr., 1992, *46*, 856–871. –15. *Kotler, D. P., Burastero, S., Wang, J. és mtsa:* Prediction of body cell mass, fat-free mass and total body water with bioelectrical impedance analysis: effects of race, sex and disease. Am. J. Clin. Nutr., 1996, Suppl. *64*, 489–497. – 16. *Lapidus, L. C., Bengtsson, B., Larsson, K. és mtsai:* Distribution of adipose tissue and risk factor of cardiovascular disease and death: a 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden, Br. Med. J., 1984, *289*, 1257–1261. – 17. *De Lorenzo, A., Candeloro, N., Andreoli, A. és mtsa:* Determination of intracellular water by multifrequency bioelectrical impedance. Ann. Nutr. Metab., 1995, *39*, 177–184. – 18. *Lusselveld, E. M., Peters, E., Deurenberg, P.:* Multifrequency bioelectrical impedance as a measure of differences in body water distribution. Ann. Nutr. Metab., 1993, *37*, 44–51. – 19. *MacDonald, A.:* Nutritional management of cystic fibrosis. Arch. Dis. Child., 1996, *74*, 81–87. – 20. *Mazaregios, M., Romero-Abal, J. C., Valdez, C. és mtsai:* Bioelectrical impedance used in association with anthropometry: experience in a field survey of underprivileged guatemalan children. Age Nutr., 1994, *5*, 90–93. – 21. *Megiud, M. D., Lukashki, H. C., Tripp, M. C. és mtsai:* Rapid bedside method to assess postoperative fluid status with bioelectrical impedance analysis. Surgery, 1992, *112*, 502–508. – 22. *Pátri L., Sulyok E.:* Bioelektromos impedanciaanalízis: elméleti és klinikai vonatkozások. Gyermekgyógy., 1997, *1*, 71–78. – 23. *Sega, K. R., Burastero, S., Chun, A. és mtsai:* Estimation of extracellular and total body water by multiple-frequency bioelectrical impedance measurement. Am. J. Clin. Nutr., 1991, *54*, 26–29. – 24. *Settle, R. G., Foster, K. R., Epstein, B. R. és mtsa:* Nutritional assessment: whole body impedance and body fluid compartments. Nutr. Cancer, 1980, *2*, 72–80. – 25. *Shepherd, R., Holt, T., Greer, R. és mtsai:* Total body potassium in cystic fibrosis. J. Pediatr.Gastroenterol. Nutr., 1989, *9*, 200–205. – 26. *Shizgal, H. M.:* Nutritional assessment with body composition measurements. J. Parenter. Enter. Nutr., 1987, *Suppl. 11*, 42–47. – 27. *Steinkamp, G., Hardt, H.:* Improvement of nutritional status and lung function after long-term nocturnal gastrostomy feedings in cystic fibrosis. J. Ped., 1994, *124*, 224–249. – 28. *Suzuki, H., Rounds, J. D., Wilmore, D. W.:* Does multifrequency bioelectrical impedance relate to body composition? J. Surg. Res., 1996, *65*, 63–69. – 29. *Thomas, B. J., Shepherd, R. W., Holt, T. L. és mtsai:* Body composition studies in cystic fibrosis and myelomeningocele. Advances in vivo composition studies. Edited by Yasumura et al., Plenum Press, New York, 1990, 23–29. – 30. *Tomezsko, J., Scanlin, T. F., Stallings, V. A.:* Body composition of children with cystic fibrosis with mild clinical manifestations compared with normal children. Am. J. Clin. Nutr., 1994, *59*, 123–128. – 31. *Wall, C. R., Cui, C. T., Quirk, P. C.:* Body impedande as a measure of body composition in cystic fibrosis. Pediatr. Pulmonol., 1991, *Suppl 6*, 293. – 32. *Zarowitz, B. J., Pilla, A. M.:* Bioelectrical impedance in clinical practice. Ann. Pharmacoth., 1989, *23*, 548–555.

(Madarasi Anna dr., *Budapest*, Pf. 66. 1958)

Optimális kiegészítő készítmény az allergiás rhinitisz kezelésében

Kíméletesebb lehet a beteg kezelése akkor, ha az oki kezelésre használt antihisztamint vagy szteroid készítményt és a tünetek enyhítésére szolgáló vazokonstriktort különválasztjuk.*[1,2] Az oki kezelésre használt készítmények hatása lassan fejlődik ki, ezért javasoljuk az allergiás rhinitisz tüneti kezelésére a kizárólag oxymetazolint tartalmazó Nasivin-t.

Hatóanyag: oxymetazolinium chloratum vizes oldatban.
Mellékhatások: esetenként égő érzés, vagy szárazság az orrnyálkahártyán, tüsszögés. Ritkán reaktív hiperaemia, szisztémás sympathomimetikus hatások.
Ellenjavallat: rhinitisz sicca

Nasivin® 0,05% orrcsepp és spray

*1; Broms P, Malm L. Oral vasoconstrictors in perennial nonallergic rhinitis. *Allergy* 1982; 37: 67-74.
*2; Löfkvist T, Svensson G. A comparative evaluation of oral decongestants in the treatment of vasomotor rhinitis. *J Int Med Res* 1978: 6: 56-60.

Recept nélkül kapható!
MERCK

Folytassa, Doktor úr!

Hat éve *használom az* ***Augmentint*** *háziorvosi gyakorlatomban. A SmithKline Beecham évtizedek óta áll a kutatás-fejlesztés élvonalában, melynek egyik fő eredménye a béta-laktamáz* ***rezisztenciát legyőző*** *Augmentin. Tudom, hogy a világ több, mint 100 országában törzskönyvezték*[1]*. Ha új indikációban próbáltam ki a z Augmentint, több, mint* ***750 klinikai vizsgálat*** *eredményeiből tájékozódhattam*[1]*. Számomra fontos, hogy a gyógyszer* ***tisztaságát*** *a gyártó szavatolja, hiszen a nem tökéletesen tisztított klavulánsavban visszamaradó toxikus anyagok felelnek a gasztointesztinális mellékhatásokért. Az Alexander vizsgálat kimutatta, hogy a vizsgált oralis makrolid és béta-laktám antibiotikumok közül az Augmentin ma is* ***hatékony, megbízható*** *antibiotikum a bronchitisben, pneumoniában, otitisekben és sinusitisekben előforduló legfontosabb kórokozók ellen*[2]*.* ***Bizalmam****at az Augmentinben a sokéves saját tapasztalatommal alapoztam meg.*

1. Data on file SmithKline Beecham
2. Jones, R Diagn Microbiol Infect Dis. 1997 27. 21-28.

AUGMENTIN

klavulánsavval potencírozott amoxycillin

SmithKline Beecham Kft. Pharma
1023 Bp., Frankel Leó út 30 - 34.
Teljeskörű információval készséggel állunk rendelkezésére

SB
SmithKline Beecham
Pharmaceuticals

BIOGAL

OGYI Eng. sz: 9420/41/97
Az Augmentin védjegyezett név

KAZUISZTIKA

A distalis ileum arteriovenosus malformatiója által okozott vashiányos anaemia

Faludi Réka dr.[1], Molnár Lenke dr.[1], Afshin Tavakoli dr.[2], Wéber György dr.[2], László Terézia dr.[3] és Mezőfi Beáta dr.[4]

Pécsi Orvostudományi Egyetem, I. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Mózsik Gyula dr.)[1]
I. Sebészeti Klinika (igazgató: Horváth Örs Péter dr.)[2]
Patológiai Intézet (igazgató: Pajor László dr.)[3]
Radiológiai Klinika (igazgató: Horváth László dr.)[4]

Egy fiatal, krónikus vashiányos anaemiás nőbeteg esete kerül ismertetésre. A beteg székletének Weber-vizsgálata következetesen pozitív eredményt adott, ami arra utalt, hogy anaemiája hátterében gastrointestinalis vérzés áll. A szokásos diagnosztikus módszerek alkalmazása azonban nem vezetett definitív eredményre. Szelektív mesenterialis angiographia segítségével volt azonosítható a vérzésforrás: az arteriovenosus malformatiók (AVM) ritka, vékonybélre lokalizálódó formája. Az érintett bélszakasz resectiója óta 20 hónap telt el. Ez idő alatt a rendszeres kontrollok során recidíva nem volt észlelhető. A szerzők áttekintik a kórképhez kapcsolódó irodalmat.

Kulcsszavak: arteriovenosus malformatio, vashiányos anaemia

Iron deficiency anemia caused by an arteriovenosus malformation localized to the distal part of the ileum. The case of a young woman with chronic iron deficiency anemia is described. Her consequent guaiac-positive stool suggested a gastrointestinal bleeding behind her anemia. The use of the conventional diagnostic techniques did not results in a definitive diagnosis. The source of the hemorrhage was later detected by the aid of selective mesenteric arteriography as an unusual form of arteriovenous malformations localized to the small intestine. 20 months passed since the resection of the affected intestinal segment. During this period of close follow up no clinical signs of recurrent gastrointestinal hemorrhage was observed. The authors briefly review the relevant literature.

Key words: arteriovenous malformations, iron deficiency anemia

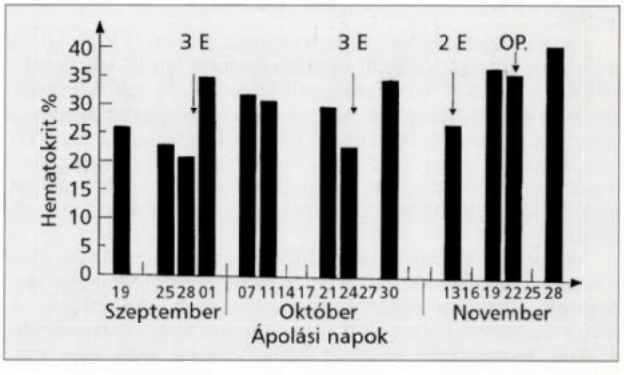
A gastrointestinalis tractus vérzéseinek okai között meglehetősen ritkán szerepelnek éranomáliák, azonban a rendelkezésre álló eszközök fejlődésével egyre gyakrabban kerülnek diagnosztizálásra. Klinikailag megjelenhetnek akut gastrointestinalis vérzés formájában, de gyakran krónikus vérvesztést okoznak, ami vashiányos anaemiához vezet (1).

Esetismertetésünk célja illusztrálni, hogy a korszerű diagnosztikus módszerek alkalmazásával miként volt azonosítható a vérzésforrás egy évek óta fennálló, tisztázatlan eredetű vashiányos anaemiában.

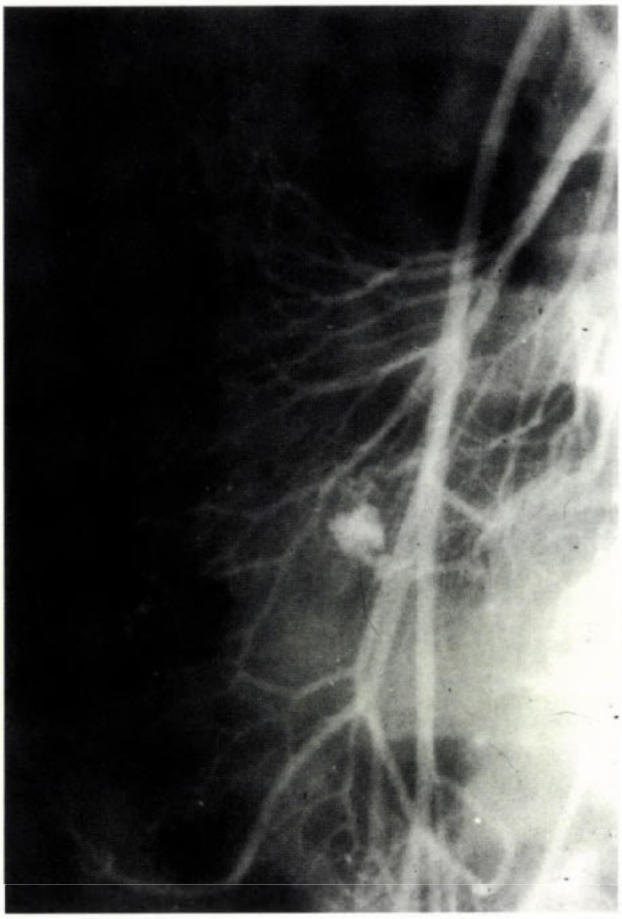
Esetismertetés

K. Z.-né, huszonegy éves nőbeteg családi anamnézisében haematologiai betegség, gastrointestinalis vérzés nem szerepelt. Újszülöttkorában Rh-inkompatibilitás miatt cseretranszfúziót kapott. Dohányzás, túlzott alkoholfogyasztás, tartós nem szteroid gyulladásgátló szedése nem fordult elő. Klinikánkra négy éve fennálló, ismeretlen eredetű, súlyos vashiányos anaemia miatt került felvételre. A klinikai felvételét megelőző időszakban a beteget más intézményekben is észlelték. Dokumentációja alapján több alkalommal szorult transzfúzióra. A beadott vérkészítmények pontos mennyiségére nincs adat. A vizsgálatok során nőgyógyászati, gastroenterologiai, ill. haematologioai kórképre utaló jelet nem találtak. Széklet Weber-vizsgálat pozitivitását álpozitív eredménynek tartották. Bár a klinikai kép és a vizsgálati eredmények nem utaltak rá érdemben, felmerült autoimmun betegség (SLE) gyanúja is. Emiatt szteroid (40 mg metylprednisolon/die) adását kezdték meg. A gyógyszert elmondása szerint hónapokig szedte a beteg. Hatására testszerte striái alakultak ki, anaemiája azonban nem rendeződött.

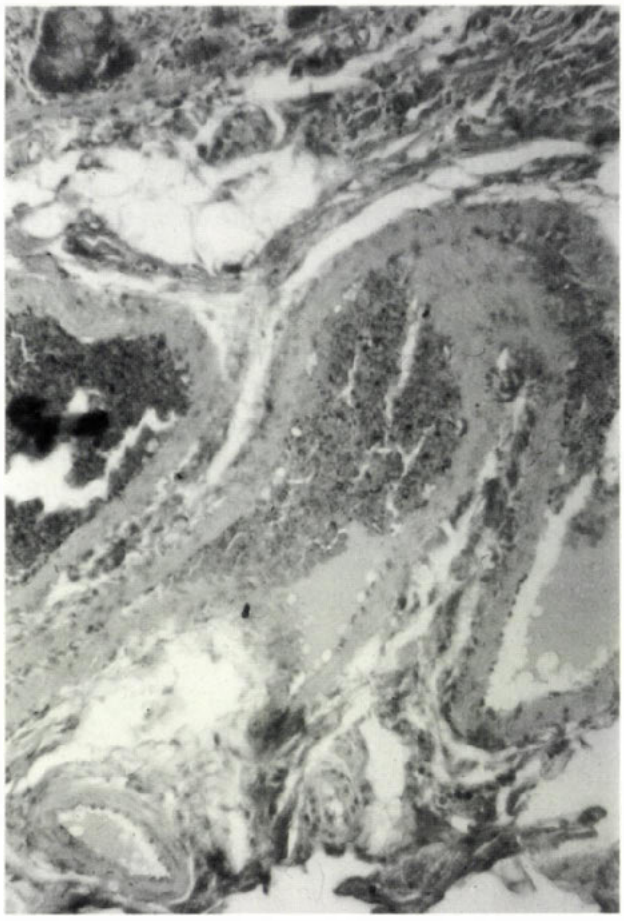
Klinikánkra érkezésekor gyengeségen, fáradékonyságon kívül nem számolt be panaszról. Fizikális vizsgálattal enyhe obesitason kívül eltérést nem találtunk. Vérnyomása 130/80 Hgmm, pulzusa 98/min volt. Laborparaméterei microcytaer anaemiája (fvs: 8,08 G/l, vvt: 3,4 T/l, htc: 26,3%, MCV: 77,3 fl, MCH: 25,5 pg, MCHC: 330 g/l, tct: 515 G/l, reticulocyta: 25‰), ill. alacsony szérum vas szintje (SeFe: 2,8 μmol/l, TVK: 71,8 mmol/l) kivételével normálisak voltak. A vasterhelés jó vasfelszívódást igazolt. A véralvadási zavar lehetőségét kizártuk. Széklete normochrom, de következetesen Weber-pozitív volt, ami gyanúnkat egyértelműen a gastrointestinalis tractus irányába terelte. A széklet bakteriológiai és parazitológiai vizsgálata kizárta a vérzés fertőzéses eredetét. A hasi UH, oesophagogastrobulboscopia, colonoscopia, izolált vékonybél-vizsgálat azonban nem talált vérzésforrást a gyomor-bél rendszerben. A colonoscopia a beteg számára fájdalmas, megterhelő volt, a vizsgálat után diffúz hasi fájdalmat, puffadást panaszolt, majd két alkalommal melaenás székletet ürített. Észlelésünk 73 napja alatt egyre anaemiásabbá vált. Három részletben összesen 8 E vvt massza transzfúziójára szorult *(1. ábra)*.



1. ábra: A beteg vérképe és a kapott transzfúziók



2. ábra: Arteria mesenterica superior angiogram részlete. A képen látható kontrasztanyagtócsa arteriovenosus malformatiónak felel meg, amely az ileum distalis szakaszára lokalizálható



3. ábra: Ileum resecatum szövettani metszete. A megtartott nyálkahártya alatt a submucosában vaskos arteriovenosus anastomosis részlete látható (HE. 200×)

A szokásos vizsgálatok nem vezettek eredményre. Ezért szelektív mesenterials angiográfia történt. Ennek során az ileum distalis szakaszát ellátó artériák felől a LIV–V. csigolyák magaságában, a gerinc mellett kb. 2 cm-re egy 6–7 mm átmérőjű kontrasztanyagtócsa telődött a kontrasztanyag beadását követő 3–4–5. percben. Látható volt egy odavezető és egy elvezető ér is. Ezek alapján felmerült az arteriovenosus malformatio lehetősége a distalis ileum területén *(2. ábra)*. Néhány nap múlva ismételt angiographia során kísérlet történt az elváltozás embolisatiójára, sikertelenül. Mellkas rtg és koponya CT-vizsgálat további éranomáliát nem igazolt.

Ezt követően exploratív laparotomia történt. Ennek során az ileocoecalis szájadéktól proximálisan 80 cm-re volt lokalizálható az érintett bélszakasz, ami resectióra került. A kórszövettani vizsgálat során a submucosában vaskos arteriovenosus anastomosis részlete volt megfigyelhető. Felette a mucosa keszty ű ujjszerűen előtüremkedett, az előtüremkedés centrumában tágult venulák átmetszetei voltak láthatók. Ez alapján született meg a diagnózis: submucosus arteriovenosus malformatio *(3. ábra)*.

Eseménytelen postoperativ időszak után a beteg otthonába távozott. A műtét után kb. 11 hónappal problémamentes terhességet követően egészséges gyermeket hozott világra. A szülés óta eltelt 9 hónap alatt panaszmentes volt, a kontrollvizsgálatok során vérzésre utaló laboratóriumi jelet nem észleltünk.

Megbeszélés

A gyomor-bél rendszer éranomáliáinak incidenciája számszerűen nem meghatározott, de közülük feltehetően leggyakoribb az AVM (9) – a korábbi nomenclaturák szerint angiodysplasia, vascularis ectasia (1, 6) – amely szövettanilag jól definiált elváltozás: arteriolák, venulák és capillarisok szabálytalan alakú gomolyaga a mucosában vagy a submucosában (1).

Moore és mtsai 1976-ban három csoportba sorolták az arteriovenosus malformatiókat. A beosztás során az angiográfiás kép mellett figyelembe vették a betegek életkorát és az esetleges familiáris halmozódást is. Az I. típusba sorolt elváltozások általában a coecum és a colon ascendens területén találhatók (az összes eset 78%-a), legtöbbször 50 évesnél idősebb betegekben (1, 6, 9). Az arteriovenosus malformatiónak ezt a formáját a legtöbb szerző a normál érstruktúra degeneratív elfajulásának tartja, amely a székeléskor, obstipatiókor a bél lumenében létrejövő nyomásemelkedés hatására alakul ki az évek során. Egyes felmérések szerint az átlagosnál magasabb számban társul aortastenosissal, más adatok szerint az összefüggés nem szignifikáns (1, 4, 6, 7, 9).

A II. típushoz tartozó laesiók ritkábbak, atípusos helyeken, pl. a vékonybélben (jejunum: 10,5%, ileum: 5,5%, duodenum: 2,3%), a gyomorban (1,4%), vagy a pancreasban (0,9%) fordulnak elő, általában fiatalabb betegekben. Ezekben az esetekben a congenitalis eredet sem kizárható (3, 4, 6, 7).

A Moore-beosztás alapján a III. típusba az igen ritka, öröklődő, multiplex elváltozásokat soroljuk (Osler–Weber–Rendu-syndroma) (4,7).

Irodalmi adatok szerint átlagban 38 hónap volt szükséges, hogy az arteriovenosus malformatiót mint vérzésforrást azonosítsák. Ez idő alatt a betegek átlagosan 33 E vvt massza transzfúziójára szorultak (6). A diagnózis fő eszköze az endoscopos vizsgálatok mellett a szelektív mesenterialis angiográfia (2, 4, 10), amely 44–72%-ban képes lokalizálni a vérzésforrást (8). A vizsgálat elektív módon is elvégezhető. A kontrasztanyag extravasatiója ugyanis nem feltétlenül szükséges a diagnózishoz, sok esetben maga az éranomália is ábrázolódik (6). Szóba jön még endoszkópos ultrahangvizsgálat és erythrocyta (izotóppal jelölt vörösvértestek segítségével történő) szcintigráfia is (4, 5, 8). A laparotomia során az elváltozás pontos lokalizálásá-ban segítséget jelenthet az intraoperatív endoscopia vagy intravénásan adott metilénkék. Mindkét módszer korlátja, hogy csak aktív vérzés esetén diagnosztikus (5, 8).

Az éranomáliák kezelésére a hagyományos endoscopos vérzéscsillapító módszerek mellett angiográfiás embolisatio jön szóba. Ezek eredménye gyakran csak átmeneti, ezért kuratív megoldásnak a sikeres műtét számít (5, 6, 8).

A műtét után a recidíva esélye 5–37%. Ennek oka leggyakrabban az elváltozás inkomplett resectiója. Természetesen – amennyiben a fentiek alapján az arteriovenosus malformatiók zömét szerzett kórképnek tartjuk – az évek során újabb elváltozások is kialakulhatnak (6).

Az akut, életet veszélyeztető és az occult, vashiányos anaemiához vezető gastrointestinalis vérzés is okozhat súlyos diagnosztikus problémát, ha a szokásos vizsgálatokkal vérzésforrás nem azonosítható. Ilyen esetekben fel kell merüljön, hogy a háttérben éranomália is állhat.

IRODALOM: 1. *Camilleri, M., Chadwick, V. S., Hodgson, H. J. F.:* Vascular anomalies of the gastrointestinal tract. Hepato-gastroenterol., 1984, *31,* 149–153. – 2. *Cooperman, A. M., Kelly, K. A., Bernatz, P. E. és mtsa:* Arteriovenous malformation of the intestine. Arch. Surg., 1972, *104,* 284–287. – 3. *Eastman, J., Nazek, M., Mangels, D.:* Localized arteriovenous malformation of the jejunum. Arch. Pathol. Lab. Med., 1994, *118,* 181–183. – 4. *Freud, E., Kidron, D., Gornish, M. és mtsai:* The value of precise preoperative localisation of colonic arteriovenous malformation in Childhood. Am. J. Gastroenterol., 1993, *88,* 443–446. – 5. *Jaspersen, D.:* Gastrointestinale Angiodysplasien. Dtsch. Med. Wschr., 1994, *119,* 149–153. – 6. *Meyer, C. T., Troncale, F. J., Galloway, S. és mtsa:* Arteriovenosus malformations of the bowel: an analysis of 22 cases and a review of the literature. Medicine (Baltimore), 1981, *60,* 36–48. – 7. *Moore, J. D., Thompson, N. W., Appelman, H. D. és mtsa:* Arteriovenous malformations of the gastrointestinal tract. Arch. Surg., 1976, *111,* 381–389. – 8. *Pinocy, J., Huppert, P. E., Wehrmann, M. és mtsa:* Praeoperative angiographische Markierung einer Angiodysplasie im Dünndarm mit Platinspiralen. Chirurg, 1996, *67,* 195–198. – 9. *Scully, R. E., Mark, E. J., McNeely, W. F. és mtsa:* Case record of the Massachusetts General Hospital. Case 14–1992. N. Engl. J. Med., 1992, *326,* 936–944. – 10. *Whitehouse, G. H.:* Solitary angiodysplastic lesions the ileocoecal region diagnosed by angiography. Gut, 1973, *14,* 977–982.

(Faludi Réka dr., *Pécs,* Ifjúság u. 13. 7643)

Biotest

készítmények

KULCS A TÚLÉLÉSHEZ

Pentaglobin®
(IgM-mel dúsított iv. immunglobulin)

Intraglobin®F
(5%-os IgG-tartalmú iv. immunglobulin)

Human Albumin Biotest
(5 és 20%-os)

Gelifundol®
(5.5%-os plazmapótszer)

Cytotect® Biotest
(Cytomegalovírus elleni iv. hyperimmunglobulin)

Varitect®
(Varicella-zoster vírus elleni iv. hyperimmunglobulin)

Hepatect®
(anti HBs-tartalmú iv. hyperimmunglobulin)

Biseko®
(5%-os vérumkonzerv)

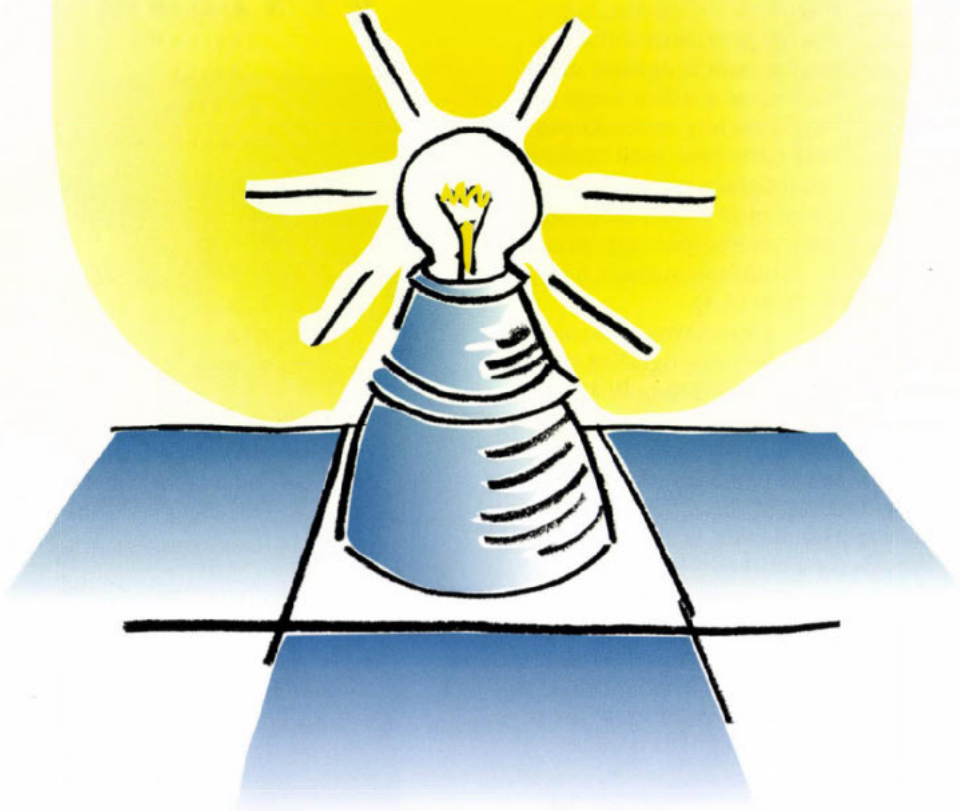
Haemoctin® SDH
(VIII faktor koncentrátum)

Biotest 10 éve

További információk:
Biotest Hungaria Kft. 1118 Budapest, Beregszász út 55/B.
Tel.: 246-2002 Fax: 246-2003

JUMEX®

(Selegilinium chloratum)



... és lőn!

- Lassítja a Parkinson és Alzheimer típusú dementiák progresszióját
- Neuroprotektív hatású
- Javítja a kognitív funkciókat és az életminőséget

KÖZGYÓGYELLÁTOTTAK RÉSZÉRE TÉRÍTÉSMENTESEN RENDELHETŐ.

CHINOIN

1045 Budapest, Tó u. 1-5.
Tel.: 169-0900, fax: 169-1390

A gyógyszeralkalmazási előírás szövegét a "Vademecum" c. kiadvány tartalmazza

BIOMETRIA

Biometriai alapok: A valószínűségszámítás alapfogalmai

Dinya Elek dr.

EGIS Gyógyszergyár Rt. Budapest, Orvostudományi Főosztály (igazgató: Blaskó Gábor dr.)

A szerző ismerteti a valószínűségszámítással kapcsolatos alapfogalmakat. Bemutatja a fogalomkörhöz kapcsolódó eseményeket, a velük kapcsolatos műveleteket, definiálja a valószínűség fogalmát, a klasszikus valószínűségi modellt és a valószínűségi változót.

Kulcsszavak: esemény, valószínűség, klasszikus modell, valószínűségi változó

Basic concepts of probability theory. The author gives or outline of the basic concepts of probability theory. The bases of the event algebra, definition of the probability, the classical probability model and the random variable are presented.

Key words: event, probability, classical model, random variable

A valószínűségszámítás (1, 2, 3) a matematikának egy önállóan fejlődő ága, és lényegében erre a fogalomrendszerre épül a statisztika is. Viszonylag hosszú múltat mondhat magáénak a terület (az 1550-es évek végétől került az érdeklődés terébe a szerencsejátékok révén), de a korábbi eredmények ellenére gyors fejlődésnek csak a 30-as évektől indult. A modern valószínűségszámítás kidolgozása *Kolmogorov* nevéhez fűződik, aki ebben az időben fektette le a valószínűségszámítás alapjait. A számítógépek elterjedése meggyorsította az eredmények gyakorlati alkalmazását, hiszen a tudományágak nagyrésze, így az orvostudomány is intenzíven alkalmazza problémái megoldásához. Megjegyzendő, hogy a valószínűségszámításban (statisztikában) való mélyebb jártasság feltételezi a matematikai kombinatorika ismeretét: a permutációk, variációk és a kombinációk számítási módjait (4). Az utóbbi témakör különösen fontos a biometriában is a mintavételezés miatt. Azt is hangsúlyozni kell, hogy a valószínűségszámítás, így a biometria is csak egy eszköz a döntéseinkhez, egy olyan eszköz, mely számszerűsíti egy esemény bekövetkezésének az esélyét, és amely érték alapján dönteni lehet az eseményre vonatkozóan.

A valószínűségszámítás fogalomrendszere a következő alapokra épül:

A) Kísérlet és esemény

Kísérletnek lehet tekinteni *egyrészt* minden olyan tevékenységet, amit valamilyen cél érdekében hajtunk végre (pl. kosárra történő dobás labdával), amelyek azonos körülmények mellett tetszőleges sokszor megismételhetőek, de az ismétlésekben az eredmény a sok egyéb tényező befolyásoló hatása miatt más lehet. *Másrészt* kísérletnek lehet nevezni a jelenségek megfigyelését is pl. figyeljük a 40 éven felüli dohányzó lakosság körében egy adott időszak alatt a tüdőrák bekövetkeztét. A kísérlet egyes lehetséges kimeneteleit (pl. a kosárra dobásnál az esemény a gyűrűbe találás vagy a be nem találás, a tumoros megfigyelésnél az esemény a tumor kialakulása vagy a nem kialakulása) elemi eseményeknek nevezzük. Az eseményekről mindig eldönthető, hogy egy kísérlet elvégzése során bekövetkeztek-e vagy sem. Az eseményeket az ábécé nyomtatott nagybetűivel jelöljük. Egy kísérlet elvégzése előtt rögzíteni kell, hogy a kísérlettel kapcsolatban mit tekintünk eseménynek és mit nem, mert a kísérlet folyamán csak a rögzített események bekövetkezési valószínűségét tudjuk vizsgálni. Két esemény azonos, ha egy kísérlet minden lehetséges kimenetelét figyelembe véve vagy mindkettő bekövetkezik, vagy egyik sem. Ha két esemény, A és B olyan kapcsolatban van egymással, hogy A csak akkor következhet be, ha B bekövetkezik, akkor az A esemény maga után vonja a B eseményt. Jelölésben a kapcsolat: $A \subset B$. Ha igaz, hogy $A \subset B$ és $B \subset C$, akkor $A=B$ reláció teljesül, vagyis az A és B események azonosak. Egy kísérlet összes elemi eseményeinek a halmaza az eseménytér (Ω). Szükségünk lesz még három fogalomra:

- lehetetlen esemény (O): sohasem következhet be a kísérlet folyamán;
- biztos esemény (I): mindig bekövetkezik;
- ellentett (komplementer) esemény ($\bar{A}$): csak akkor következhet be, ha az A esemény nem következik be.

Az eseményeket végül is halmazoknak lehet tekinteni, és velük műveleteket lehet végezni a szabályok betartásával. Az ilyen típusú műveleteknél a megszokott algebrai műveleti jeleket használjuk:

1. *Összeadás*

Az A és B események összege az az esemény, amely akkor következik be, ha az A és a B események közül *legalább* az egyik bekövetkezik. Több esemény összegére is hasonló értelemben lehet a műveletet kiterjeszteni: az $E=A+B+C+D$ esemény akkor következik be, ha az összeadandó események közül legalább az egyik esemény bekövetkezik.

2. *Kivonás*

Az A és B események különbsége az az A–B esemény lesz, amely akkor következik be, amikor az A esemény teljesül, de a B esemény nem: $A-B=A\bar{B}$.

3. *Szorzás*

Az A és B esemény szorzatán azt az A*B (röviden AB) eseményt értjük, amely akkor következik be, ha az A és a B esemény is bekövetkezik. Több esemény szorzatát is hasonlóan értelmezzük: az E = ABCD esemény akkor következik be, ha mind a négy esemény egyszerre bekövetkezik.

A gyakorlatban (pl. az elektronikában) igen fontosak a *de Morgan*-azonosságok:

$\overline{A+B}=\bar{A}\bar{B}$ vagy $\overline{A_1+A_2+A_3+\ldots+A_n}=\bar{A}_1\bar{A}_2\bar{A}_3\ldots\bar{A}_n$ és

$\overline{AB}=\bar{A}+\bar{B}$ vagy $\overline{A_1A_2A_3\ldots A_n}=\bar{A}_1+\bar{A}_2+\bar{A}_3+\ldots+\bar{A}_n$

4. *Összetett esemény*

Egy A esemény összetett vagy felbontható esemény, ha legalább két, tőle különböző esemény összegeként egyértelműen előállítható:

$$A=A_1+A_2 \text{ és } A\neq A_1, A\neq A_2$$

Egy elemi esemény nem állítható elő ilyen alakban.

5. *Teljes eseményrendszer*

Az $A_1, A_2, A_3, \ldots, A_n$ események teljes eseményrendszert képeznek, ha igazak rájuk az alábbiak:

a) $A_1+A_2+A_3+\ldots+A_n=J$

b) $A_iA_j=O$ ha $i\neq j$ ($i=1,2,3,\ldots,n$ és $j=1,2,3,\ldots,n$)

Az első feltétel azt fejezi ki, hogy az események összege a biztos eseményt adja, a másik feltétel pedig azt, hogy bármely két különböző esemény kizárja egymást. A véges számú biometriai kísérletekhez tartozó elemi események teljes eseményrendszert alkotnak.

b) *A valószínűség fogalma*

A mindennapi életben igen gyakran használjuk ezt a fogalmat, amikor egy esemény bekövetkeztének esélyét próbáljuk számszerűen érzékeltetni. A valószínűségi skála két szélső értéke a lehetetlen és a biztos esemény. A lehetetlen esemény valószínűsége 0, a biztos eseményé pedig 1, és köztük pedig az egyéb valószínűségi értékek szerepelnek. Minél nagyobb egy esemény bekövetkezésének az esélye, valószínűsége annál inkább közelíti az 1 értéket. A valószínűséget a p-vel jelöljük. A valószínűség másik ismert megadási módja a százalékos forma, amikor pl. p=0,5 helyett 50% esélyt mondunk. Az A esemény valószínűségét P (A)-val jelöljük.

Az alábbi Kolmogorov-axiómákat használjuk az események valószínűségeinek a leírására:

1. $0\leq P(A)\leq 1$

2. $p(O)=0, P(I)=1$

3. Ha $AB=O$ (egymást kizáró események), akkor $P(A+B)=P(A)+P(B)$

Ez utóbbi összefüggés nyilván igaz több esemény összegére is:

4. Ha az $A_1, A_2, A_3, \ldots, A_n$ események páronként kizárják egymást, akkor igaz az alábbi felbontás:

$P(A_1+A_2+A_3+\ldots+A_n)=P(A_1)+P(A_2)+P(A_3)+\ldots+P(A_n)$

Ennek az additivitásnak egy fontos esete az, ha az $A_1, A_2, A_3, \ldots, A_n$ események teljes eseményrendszert alkotnak, akkor

$P(A_1)+P(A_2)+P(A_3)+\ldots+P(A_n)=1$

Három következménye az axiómáknak:

a) Ha az A esemény maga után vonja a B eseményt, a korábbi jelölésekkel ha $A\subset B$ reláció igaz, akkor a valószínűségeikre teljesül, hogy $P(A)\leq P(B)$

b) Az A eseményre és ellentettjére az $\bar{A}$ igaz, hogy $P(A)+P(\bar{A})=1$

c) Két esemény független egymástól ha, $P(AB)=P(A)P(B)$

Azokat az eljárásokat, melyek révén az eseményekhez hozzárendeljük a valószínűségeiket, *valószínűségi modelleknek* nevezzük. Ezek közül legfontosabb az ún. *klasszikus valószínűségi modell:*

Ha egy n-szer elvégzett kísérlet során a vizsgált A esemény k-szor következik be, akkor az A esemény bekövetkezésének valószínűségére, a P(A)-ra, a következő kifejezés adódik:

$$P(A)=\frac{k}{n}$$

Ismertebb formában: n jelenti az *összes eset* számát, k pedig az A esemény szempontjából a *kedvező esetek* számát. Ezt az értéket az A esemény relatív gyakoriságának is nevezzük. Matematikai szempontból a relatív gyakoriságok megfelelnek az események valószínűségeinek. A nagy számok Bernoulli-féle törvénye éppen ezt az azonosságot fejezi ki: ha egy kísérletben növeljük a megfigyelések számát, az n-t, akkor az események relatív gyakorisága egyre jobban közelít az esemény valószínűségéhez, egyre kisebb lesz közöttük az eltérés.

A biometriában gyakran alkalmazzák a feltételes valószínűség fogalmát. Fontos alkalmazási területe a szakértői rendszerek világa, pl. egy diagnosztikai folyamat leírása ezen az úton valósulhat meg. Ha vizsgáljuk egy betegség bekövetkeztének valószínűségét egy másik betegség fennállása mellett, akkor azt mondjuk, hogy az A betegség (esemény) bekövetkezési valószínűsége a B betegség (esemény) mellett:

$$P(A|B)=\frac{P(AB)}{P(B)}$$

A $P(A|B)$ jelöli az A esemény feltételes valószínűségét a B esemény bekövetkezése esetén. Nyilván a $P(B)\neq 0$ nem állhat fenn. Kiemelést érdemel két nagyon fontos területe a feltételes valószínűség alkalmazásának:

– a *teljes valószínűség tétele:* egy A esemény bekövetkeztét vizsgáljuk $B_1, B_2, B_3, \ldots, B_n$ események (teljes eseményrendszert alkotnak) mint feltételek mellett

– *Bayes tétele:* a $B_1, B_2, B_3, \ldots, B_n$ események (teljes eseményrendszert alkotnak) bekövetkeztét vizsgáljuk egy A esemény (mint feltétel) valószínűsége mellett.

Végezetül még egy fontos fogalom, a *valószínűségi változó* fogalma: ha egy eseménytér (Ω) elemeihez számokat rendelünk, akkor az eseményeken egy függvényt értelmezünk. Ezt a függvényt valószínűségi változónak nevezzük és ξ-val jelöljük. Pl. ha a kockadobásnál csak a páratlan számokat tekintjük (1, 3, 5), akkor az eseménytér elemei ezek az értékek lesznek, és a valószínűségi változó az egyes értékekhez rendelt valószínűségeket fogja sorra felvenni (itt minden esetben 1/6 a valószínűség). Általános formában megadva:

$$p_k=P(\xi=k)=\frac{1}{6} \quad (k=1,3,5)$$

A képlet azt fejezi ki, hogy mi a k eseménynek (hogy 1-est, 3-ast vagy 5-öst dobunk) a valószínűsége (p_k), azaz a ξ valószínűségi változó az 1, 3, 5 értékeket (k) milyen valószínűséggel veszi fel [$P(\xi=k)$ jelenti a szóban forgó eseményt]. A valószínűségi változónak két formáját ismerjük:

– *diszkrét valószínűségi változó:* értékkészlete véges vagy megszámlálhatóan végtelen,

– *folytonos valószínűségi változó:* értékkészlete nem megszámlálhatóan végtelen.

Az előbbiekben bemutatott fogalmak segítenek megérteni a biometriában is használt terminológiát. Ez a terület egy sajátságos, önálló ágát képezi ma már a statisztikának. A problémamegértéshez és a megoldáshoz kiválasztott módszer helyes alkalmazásához ismerni kell a valószínűséggel kapcsolatos alapokat.

IRODALOM: 1. *Mosteller, F., Rourke, R., Thomas, G.:* Probability and Statistics Wesley Publishing Company, London, 1961. – 2. *Prékopa A.:* Valószínűségelmélet. Műszaki Könyvkiadó, Budapest, 1962. – 3. *Rényi A.:* Valószínűségszámítás. Tankönyvkiadó, Budapest, 1973. – 4. *Solt Gy.:* Valószínűségszámítás. Műszaki Könyvkiadó, Budapest, 1973.

(Dinya Elek dr., *Budapest*, Pf. 100. 1475)

Aladdin MEDICAL

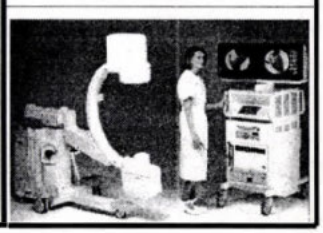
Kereskedelmi és Szolgáltató Kft
9700 Szombathely, Paragvári u 15
Tel/fax:(94)315-329 Tel:328-322
E-mail: aladdin@mail.matav.hu

Aladdin MEDICAL

GE Medical Systems
AUTHORIZED DEALER

Ahogy megszokták tőlünk az elmúlt 10 évben:
-magas színvonalú,
-megbízható,
-elfogadható árfekvésű
készülékeket ajánlunk a világ legnagyobb gyártóitól!

HEWLETT PACKARD
AUTHORIZED DEALER



ULTRAHANG DIGANOSZTIKA:
- Hordozható B&W ultrahang készülékek
- Nagyteljesítményű B&W ultrahang készülékek
- Color Doppler ultrahang készülékek
- Érdopplerek
- Magzati dopplerek
- Fetal monitorok

RÖNTGEN DIAGNOSZTIKA:
- Sebészeti képerősítők
- Mammográfok
- Mobil röntgen készülékek

KARDIOLÓGIAI ESZKÖZÖK:
- EKG-k
- Páciens ellenőrző monitorok
- Defibrillátorok
- Ambuláns Ekg-vérnyomásmérő Holterek

FIZIOTERÁPIA:
- Elektroterápiás készülék család (ENRAF NONIUS)
- Balneoterápia (SUBAQUA)

Kedvező fizetési feltételek!
Helyszínre szállítás,
üzembe helyezés, betanítás
díjtalan!

Furon®-nal
naponta közel
300 000 Ft (!!!)
megtakarítható*

* Magyarországon 1997-ben naponta átlagosan 110 597 tabletta és 7 612 ampulla furosemid tartalmú készítményt használtak fel.

Ha Ön a szükséges furosemid kezelést Furon®-nal végzi, fogyasztói áron számolva, tablettánként 2 Ft-ot, ampullánként pedig 9,90 Ft-ot takarít meg.

A Furon® 250 mg-os infúziós koncentrátummal azonos hatóanyagtartalomra (12,5 darab 20mg-os ampulla) számítva, kórházi áron 259 Ft-tal fizet kevesebbet.

90% KGY

Sok kicsi sokra megy !

Minőség reális áron
Ludwig Merckle GmbH

Magyarországi Információs Iroda
1145 Budapest, Uzsoki u. 36/a
Tel: 251-86-96, Fax: 251-48-79

Irritábilis colon szindrómánál

DICETEL®

filmtabletta

- oldja a fájdalmas görcsöket
- megszünteti a székelési rendellenességeket, a görcsös székrekedést és a hasmenést
- megszünteti a kínzó felfúvódást
- jól tolerálható

SOLVAY

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

IN MEMORIAM

Faredin Imre professzor (1922–1997)

Dr. Faredin Imre, a Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem emeritus professzora 1997. december 15-én váratlanul elhunyt. Földi maradványait december 23-án helyezték örök nyugalomra a szegedi református temetőben. Kiváló tanárát az egyetem saját halottjának tekinti.

Faredin Imre Makón született; a balástyai tanyavilágban eltöltött gyermekkora és a Klebelsberg által alapított tanyasi iskola egész életére szólóan kötötte a természethez és a földhöz. Érettségi vizsgát a szegedi piarista gimnáziumban tett 1940-ben, vegyész doktori diplomát 1945-ben kapott a Horthy Miklós Tudományegyetemen. Díjtalan munkatárs Bruckner Győző szegedi Szerves Kémiai Intézetében, majd díjazott gyakornok a Pécsi Orvostudományi Egyetemen a Cholnoky László által irányított Kémiai Intézetben 1948-ig. Szegedre visszatérve az Általános és Szervetlen Vegytani Intézetben dolgozott Szabó Zoltán mellett. A sokoldalúan képzett fiatal vegyészt 1949 októberében Hetényi Géza az I. számú Belgyógyászati Klinikára hívta, hogy ott a II. világháború során elpusztult klinikai kémiai laboratórium munkáját megújítsa. Ehhez a helyhez és feladathoz hűséges maradt halála napjáig. Érdeklődése 1962-től, Julesz Miklós vezetésével, a belső elválasztású mirigyek működése és betegségei felé fordult, és a szegedi I. számú Belgyógyászati Klinikán hazánkban elsőként szervezett meg egy teljeskörű klinikai endokrinológiai laboratóriumot. Egyetemi docens 1971-től; a Szegedi Orvostudományi Egyetem Endokrinológiai Önálló Osztály és Kutató Laboratóriumának egyetemi tanára 1977-től, majd nyugállományba helyezését követően 1992-től emeritus professzor.

Tudományos tevékenysége a klinikai endokrinológiai vizsgáló eljárások fejlesztésén kívül főként a szteránvázas vegyületek, különösen az androgének klinikai kutatására irányult. Kimutatta, hogy az emberi bőr és járulékos képletei androgén szteroidokat választanak ki. Ezek a vegyületek nemcsak tárolódnak a bőrben, hanem ott élénk anyagcseréjük játszódik le, amelynek során előanyagaikból enzimek közreműködésével tesztoszteron és dihidrotesztoszteron képződik. E folyamatok kóros fokozódásának számos bőrgyógyászati betegség kialakulásában szerepe van. Rámutatott a vérben a nemi hormonokat szállító fehérjék jelentőségére. Az 1980-as években a Mezőhegyesi Mezőgazdasági Kombinát állatorvosaival együttműködve szteroid hormonok ellen képződött immunsavók termelésével e hormonok egész sorának radioimmun mérésére nyitott lehetőséget, továbbá munkatársaival nagy gazdasági jelentőségű eljárást dolgozott ki a szarvasmarhák szaporodásbiológiai állapotának felmérésére. Kutatási eredményeit 315 közleménye tartalmazza magyar, angol és német nyelven. A biológiai tudomány kandidátusa 1966-tól; a biológiai tudomány doktora tudományos fokozatot 1976-ban nyerte el. Számos tudományos testületben és társaságban tevékenykedett; tagja volt a Magyar Tudományos Akadémia Kémiai Osztálya Szteroidkémiai Munkabizottságának, alapító tagja és 20 éven át vezetőségi tagja a Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaságnak. A Magyar Orvostudományi Társaságok és Egyesületek díjával 1972-ben, a Magyar Laboratóriumi és Diagnosztikai Társaság Jendrassik emlékérmével 1993-ban tüntették ki.

Faredin Imre minden mókára kész fáradhatatlan életkedve és félig török származása számtalan andekdotának lett a forrása. Csak a tudományban és a beteg emberek szolgálatában nem ismert tréfát... És az is bizonyos, hogy széles kitekintésű világpolgárként nem volt nála magyarabb török. A közelmúltban hivatalos célból megfogalmazott tömör szakmai önéletrajzában meglepő lírai erővel fénylik fel vallomása: „... Szegeden töltöttem ifjúságom, itt voltam asszisztens, majd egyetemi tanár, és itt kívánom további életemet is eltölteni. Közben megjártam külföldi tanulmányutakat, a szakmai és a tudományos ranglétrát. Olyan csodálatos körülmények között éltem, hogy eszembe sem jutott ebből a városból vagy országból elmenni. Minden emlék ide kötött, itt vagyok boldog, itt alapítottam családot. Ma is a klinikán dolgozom minden nap, és remélem, még sokáig."

Ahogyan élt, férfias lendülettel, úgy távozott most egy heves asztalitenisz labdamenet végén, amit annyira szeretett játszani. Ez is szép volt, méltó Hozzá. Pihenjen most már békével. Életműve és egyéniségének kisugárzása velünk maradt.

Julesz János dr.

Péflacine®
pefloxacin
Monodózis

2 tabletta egyszerre EGY adagban

Igazi testreszabott terápia

Nők nem komplikált cystitisében

- **baktericid antibiotikum a szükséges spektrummal**
- **csak a szükséges mennyiségben**
- **kiváló klinikai tapasztalatokkal**
- **jó tolerabilitási profillal**

További információval rendelkezésre áll:

EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT.
Termék Osztály
1101 Budapest, Salgótarjáni út 20.
Telefon: 260-2282, fax: 265-2192

Markusovszky Lajos emlékülés '98

Ez évben április 23-án rendeztük meg a hagyományos Markusovszky Lajos emlékülést a Gellért Szállóban. Az ünnepség keretében került sor az **„Orvosi Hetilap Markusovszky Lajos Emlékérem"** és az **„Orvosi Hetilap Markusovszky Lajos Díj"** kiosztására, valamint a kiemelkedő referensek és szerkesztők jutalmazására.

1998-ban az emlékérmet a Markusovszky Lajos Alapítvány Kuratóriuma és az Orvosi Hetilap Szerkesztőbizottsága **dr. Hutás Imre** professzornak ítélte az Orvosi Hetilap érdekében kifejtett több évtizedes munkájáért. Hutás Imre professzor előadását **„Leukotrién antagonisták az asthma bronchiale terápiájában"** címmel tartotta meg.

„Orvosi Hetilap Markusovszky Lajos Díj"-ban részesültek:

Klivényi Péter dr. és Vécsei László dr.: Neurodegeneráció: öregedés és demencia. Elektrontranszport-zavar, mint etiopatogenetikai tényező. Terápiás lehetőségek (Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem, Szeged, Neurológia – Orv. Hetil., 1997, *138*, 331–335.);

Tóth Csaba dr., Csomós Mária dr. és Vadnay István dr.: A korai echocardiographia jelentősége acut myocardialis infarctusban (Markhot Ferenc Megyei Kórház, Eger, I. Belgyógyászati Osztály; Központi Belgyógyászati Intenzív Osztály, Patológiai Osztály – Orv. Hetil., 1997, *138*, 787–791.);

Mészáros István dr.: Az aortadissectio (Városi Kórház, Sümeg, Belgyógyászati Osztály – Orv. Hetil., 1997, *138*, 843–849.);

Winkler Gábor dr., Simon Kornél dr., Tóth János dr. és Gyulai Magdolna dr.: Szemléletváltozás a 2. (nem inzulindependens) típusú cukorbetegség kezelésében (Fővárosi Szent János Kórház I. Belosztály; Szent György Kórház (Kadiológiai) Belosztály, Székesfehérvár – Orv. Hetil., 1997, *138*, 1043–1051.);

Matolcsy András dr.: Molekuláris genetikai vizsgálatok jelentősége a non-Hodgkin-lymphomák diagnosztikájában és osztályozásában (Pécsi Orvostudományi Egyetem, Patológiai Intézet – Orv. Hetil., 1997, *138*, 1999–2003.);

Uher Ferenc dr.: A graft versus host betegség immunológiai alapjai: 1997 (Országos Haematológiai és Immunológiai Intézet, Kísérletes Csontvelő-transzplantációs Laboratórium – Orv. Hetil., 1997, *138*, 2163–2168.);

Hankiss János dr., Fekete Károly dr., Salacz Tamás dr., Karlinger Kinga dr. és Manninger Jenő dr.: A fiatal felnőttkori combfejelhalás korai felismerése és gyógyítása (Országos Baleseti Intézet, Budapest; Semmelweis Orvostudományi Egyetem Radiológiai Klinika, Budapest – Orv. Hetil., 1997, *138*, 2521–2526.);

Nász István dr. és Ádám Éva dr.: Újabb fejlemények és irányzatok az adenovírus-kutatásban (Magyar Tudományos Akadémia – Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Mikrobiológiai-Virológiai Kutatócsoport Budapest; Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Mikrobiológiai Intézet, Budapest – Orv. Hetil., 1997, *138*, 2711–2724.);

Emri Miklós dr., Ésik Olga dr., Repa Imre dr., Márián Teréz dr. és Trón Lajos dr. A metszetképalkotó eljárások (PET/CT/MRI) képi fúziója hatékonyan elősegíti a terápiás döntést (Debreceni Orvostudományi Egyetem PET Centrum; Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Osztály, Budapest; Pannon Agrártudományi Egyetem Diagnosztikai Központ, Kaposvár – Orv. Hetil., 1997, *138*, 2919–2924.);

Woller János, Füredi Sándor és Pádár Zsolt: Polimeráz láncreakción alapuló DNS-vizsgálatok a magyar igazságügyi gyakorlatban – Orv. Hetil., 1997, *138*, 3223–3228.).

Honti József dr.: Az 1876. évi XIV. tc. és előzményei: Az Országos Közegészségügyi Tanács (1868), az Országos Közegészségi Egyesület (1886) és az Igazságügyi Orvosi Tanács (1890) (Orv. Hetil., 1997, *138*, 1009–1011.), HORUS rovatban megjelent dolgozata.

Kiemelkedő referensi munkájukért jutalomban részesültek:

Apor Péter dr., Bán András dr., Dervaderics János dr., Iványi János dr., Jakobovits Antal dr., Kollár Lajos dr.

Kiemelkedő referensi munkájukért emléklapot kaptak:

Aszódi Imre dr., Cserni Gábor dr., Darnót Gábor dr., Holländer Erzsébet dr., Kazár György dr., M. Odorfer Magdolna dr., Major László dr., Orosz István dr., Puskás Tamás dr., †Ribiczey Sándor dr.

A díjakat Fehér János dr., főszerkesztő adta át.

Lectores Laudantur

Az alábbiakban köszönjük meg az 1997. évben a lektorálásban részt vevő kollégáinknak azt az értékes kritikai munkát, amellyel az elmúlt évben is támogatták szerzőinket és a szerkesztőséget.

Ez alkalommal is nevük felsorolásával mondunk köszönetet lektorainknak felbecsülhetetlen segítségükért és egyben kifejezzük azt a reményünket is, hogy támogatásukra a jövőben is számíthatunk.

Ádám György dr.
Áhi Olga dr.

Bajtai Attila dr.
Bak Mihály dr.
Balázs Boglárka dr.
Balázs György dr.
Banai János dr.
Baranyai Elemér dr.
Barzó Pál dr.
Bauer Miklós dr.
Berentei György dr.
Berkő Péter dr.
Beró Tamás dr.
Besznyák István dr.
Boda Domokos dr.
Boda Zoltán dr.
Bódog Gyula dr.
Bogye Gábor dr.
Bolodár Alajos dr.
Borbola György dr.
Bozóky Géza dr.
Brázda Edgár dr.
Bruncsák András dr.
Buda Béla dr.

Cholnoky Péter dr.
Czeizel Endre dr.
Czigner Jenő dr.

Csaba György dr.
Csányi Attila dr.
Császár Albert dr.
Cser Mária Ágnes dr.
Cserháti Endre dr.
Csiky Miklós dr.
Csillag József dr.
Csornai Márta dr.
Csömör Sándor dr.

Daróczy Judit dr.
Darvas Katalin dr.
Decsi Tamás dr.
Deutsch Tibor dr.
Dési Illés dr.
Dinya Elek dr.
Dobi Sándor dr.
Dobó István dr.
Dobozi Attila dr.
Doszpod József dr.
Dömök István dr.
Döbrönte Zoltán dr.
D. Tóth Ferenc dr.

Elek Sándor dr.
Endre László dr.
Endrőczy Elemér dr.

Falus András dr.
Faragó Eszter dr.
Fazekas Tamás dr.
Fábián Antal dr.
Fehér Erzsébet dr.
Fekete György dr.
Fekete Sándor dr.
Follmann Piroska dr.
Forgács Iván dr.
Forrai Gábor dr.
Forster Tamás dr.
Földes János dr.
Fövényi József dr.
Furka István dr.
Füzi Márton dr.

Gaál József dr.
Gachályi Béla dr.
Gardó Sándor dr.
Garzuly Ferenc dr.
Gács Gyula dr.
Gesztesi Tamás dr.
Gláz Edit dr.
Gulyás Gusztáv dr.

Hajdu Júlia dr.
Halmos Tamás dr.
Herjavecz Irén dr.
Hernádi László dr.
Holló István dr.
Horváth László dr.
Horváth Örs Péter dr.
Husz Sándor dr.
Hutás Imre dr.
Hüttl Kálmán dr.

Ihász Mihály dr.
Illyés István dr.
Intődy Zsolt dr.
Iványi János dr.

Jakab Ferenc dr.
Jakab Lajos dr.
Jakobovits Antal dr.
Jámbor Gyula dr.
Jánosi András dr.
Jávor Tibor dr.
Jelencsik Ilona dr.
Julesz János dr.

Kakuk György dr.
Kalapos Miklós Péter dr.
Kádas István dr.
Keltai Mátyás dr.
Kempler Péter dr.
Kendrey Gábor dr.
Kiss Péter dr.
Kopper László dr.
Kotsis Lajos dr.
Kovács Ágota dr.

Kovács László dr.
Kósa Csaba dr.
Kósa Ferenc dr.
Köteles György dr.
Krakovits Gábor dr.
Krutsay Miklós dr.

Lábas Zoltán dr.
László Aranka dr.
Leel-Őssy Lóránt dr.

Machay Tamás dr.
Makó Ernő dr.
Mari Albert dr.
Marosvári István dr.
Marschalkó Márta dr.
Marton István dr.
Mányi Géza dr.
Márk László dr.
Máttyus Adorján dr.
Megyeri László dr.
Melczer László dr.
Mezei Györgyi dr.
Méhes Károly dr.
Miriszlai Ernő dr.
Molnár Lajos dr.
Molnár Lenke dr.
Monos Emil dr.
Müzes Györgyi dr.

Nagy Ervin dr.
Nagy Ferenc dr.
Nagy Ibolya dr.
Nagy Lajos dr.
Nagy Viktor dr.
Nemes Attila dr.
Nemesánszky Elemér dr.
Nemeskéri László dr.
Nékám Kristóf dr.

Ostorharics-Horváth György dr.
Ozsváth Károly dr.

Pados Gyula dr.
Pajor Attila dr.
Palkó András dr.
Papp Zoltán dr.
Pál Attila dr.
Pannonhegyi Albert dr.
Papp Lajos dr.
Pasztarak Erzsébet dr.
Patkós Péter dr.
Pásztor Emil dr.
Petri István dr.
Pécsi Gyula dr.
Pénzes István dr.
Pintér András dr.
Pongrácz Kálmán dr.
Préda István dr.
Prugberger Emil dr.

Radó János dr.
Raposa Tibor dr.
Rácz Károly dr.
Rácz István dr.
Rák Kálmán dr.
Regöly-Mérei Andrea dr.
Rényi-Vámos András dr.
Rigó János dr.
Romics Imre dr.
Rosta András dr.
Rozgonyi Ferenc dr.

Salamon Ferenc dr.
Samodai László dr.
Schneider Imre dr.
Schuler Dezső dr.
Simon Kornél dr.
Sonkodi Sándor dr.
Sótonyi Péter dr.
Sréter Lídia dr.
Stefanits Klára dr.
Sugár István dr.
Sugár János dr.
Sulyok Endre dr.

Szabó János dr.
Szabóki Ferenc dr.
Szabolcs Zoltán dr.
Szalay László dr.
Szántó Imre dr.
Szekeres László dr.
Szeleczky Márton dr.
Szende Béla dr.
Székács Béla dr.
Szollár Lajos dr.
Szobor Albert dr.
Szuchovszky Gyula dr.
Szűcs János dr.
Tauszik Tamás dr.
Tekeres Miklós dr.
Telegdy László dr.
Tenczer József dr.
Ternák Gábor dr.
Tihanyi Tibor dr.
Timár Sándor dr.
Timmer Margit dr.
Tóth György dr.
Tóth Károly Sándor dr.
Tóth Miklós dr.
Török Éva dr.
Treer Tivadar dr.
Tury Ferenc dr.

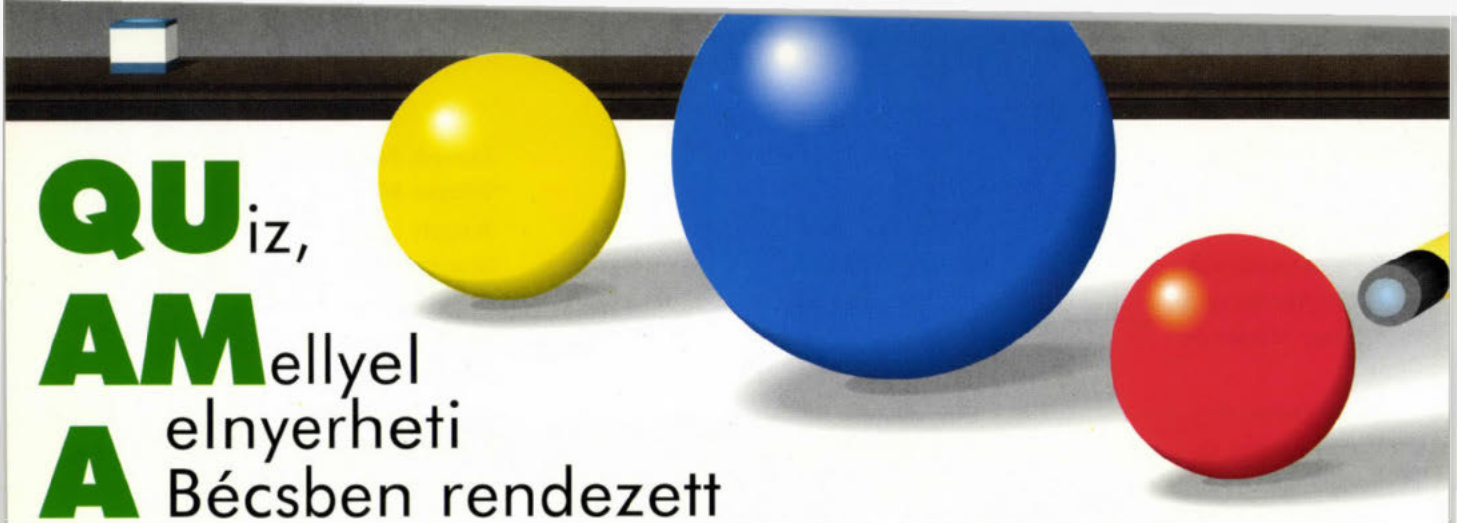
Vallent Károly dr.
Varga László dr.
Varga Péter dr.
Várkonyi Tibor dr.
Veér András dr.
Vereckei András dr.
Vizkelety Tibor dr.

Werling Klára dr.

Zágoni Tamás dr.

A Horus rovat lektorai voltak:

Betkó János dr.
Dervaderics János dr.
Gorka Tivadar dr.
Gryneus Tamás dr.
Hidvégi Jenő
Honti József dr.
Ihász Mihály dr.
Józsa László dr.
Kapronczay Katalin dr.
Kapronczay Károly dr.
Karasszon Dénes dr.
Károlyi György dr.
Kiss László dr.
Magyar László András dr.
Neményiné Tahin Emma dr.
Süle Tamás dr.
Szállási Árpád dr.
Verő Tibor dr.
Walsa Róbert dr.



QUiz, AMellyel elnyerheti A Bécsben rendezett TELjes részvételi költségét! Gasztroenterológiai Világkongresszus (1998.szeptember 6–11.)

Kérjük, figyelje az Orvosi Hetilap további számait is. Kéthetenként újabb kérdéssort talál, összesen hármat (a közbeeső heteken megismételjük az előző számban feltett kérdéseket).
A beküldési határidő: 1998. május 31., eddig a napig kell eljuttatni a három quiz megfejtését az alábbi címre: **Richter Gedeon Rt. Marketing Főosztály, Budapest 10, Pf. 27, 1475.** A válaszok beküldői közül a 30 legtöbb pontszámot elért megfejtőt vacsorára hívjuk meg, ahol közjegyző jelenlétében kisorsoljuk a szerencsés nyertest, aki a Richter Gedeon Rt. költségére vehet részt Bécsben a Gasztroenterológiai Világkongresszuson. A Quamatel-quiz eredményét és az utazást elnyerő megfejtő nevét a 35. számban tesszük közzé, természetesen a vacsorán résztvevőket és a nyertest még előbb, külön is értesítjük.

1. KÉRDÉSSOR

Az alábbi kérdésekre egy helyes válasz van. Ennek a kezdőbetűjét kell a kérdés sorszámának megfelelő négyzetbe beírni. A beírt betűk egy szót alkotnak, kérjük, ezt küldje be!

1. A gyomorvérzés endoszkópos osztályozása *(szerzői név)*

2. Primaer- és secundaer biliaris cirrhosis elkülönítésére szolgáló vizsgálat, mely a mitochondriumok belső lipoprotein membránja ellen termelődött ellenanyagot mutatja ki

3. Lymphoma-típus, melyben a H. pylori eradikáció teljes gyógyulást hozhat

4. Akut colon pseudoobstructio *(szerzői név)*

5. A portális nyomás csökkentésére szolgáló eljárás *(... stent)*

6. Funkcionális bélbetegség

7. A colorectalis carcinomák közismertebb stádiumbeosztása *(szerzői név)*

8. Crohn-betegség másik, leggyakoribb lokalizációjára utaló neve

9. Tükörfordításban: diótörő nyelőcső

1	2	3	4	5	6	7	8	9

Lansone®

RICHTER GEDEON RT.

Orvoslátogató Hálózat: 431-4010 • Orvostudományi Főosztály: 431-5780

Quamatel®

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK

Haematologia

A valódi vörösvérsejt aplasia pathophysiologiája: terápiás javaslatok. Charles, R. J. és mtsai (Departments of Medicine and Laboratory Medicine University of Washington, Seattle, USA): Blood, 1996, *87*, 4831.

A valódi vörösvérsejt aplasia (pure red cell aplasia = PRCA) olyan klinikai szindróma, melyben az érett vvs. praecursorok az egyéként normocelluláris csontvelőből hiányoznak. A PRCA physiologiája valószínűleg heterogén, mivel autoimmun, vírus és rosszindulatú kórfolyamatokaban egyaránt előfordul (thymoma, RA, SLE, hepatitis mononucleosis, lymphoma, B- és T-sejtes chr. lymphocytás leukaemia és large granular (nagyszemcsés) leukaemia LGL-leukaemia. Ide számít a chr. human parvovírus infekció (HPV B19), de többek között myelodysplasiával kapcsolatban is közöltek eseteket.

A szerzők standard kritériumok alapján, 1982–1992 között 37 beteg adatait elemezték és az ezekből levonható következtetéseket közlik. A klinikai tünetekből és a csontvelő morphologiai vizsgálatából a prognózisra nem lehet következtetni, hogy ezt a nehézséget áthidalják, a betegek csontvelői sejtjeinek a tenyésztésével kísérelték meg az első őssejtkolóniák (CFU-E), az elkötelezett progenitorok (BFU-E) számát a 7. és a 14. napon megállapítani. Ugyanakkor a granulocyta-makrophag (CFU-GM) sejttelepeket is megszámolták. Erre a módszerre azért volt szükség, mert az eredményekből vélhetően következtetni lehetett a kórlefolyásra. Normális BFU-E [> 30 sejt/10^5 csontvelői mononuclearis sejt (MMNC)] sejtetni engedte a jobb prognózist, de ha ez 6 alatt volt, akkor a kezeléstől függetlenül az átlagos élettartam csökkenésére, ezzel együtt rossz prognózisra számítottak. Az igen alapos elemzésből elsősorban az volt figyelemre méltó, hogy a PRCA milyen sok kórfolyamattal együtt keletkezett. Többek között ide sorolható Hashimoto- thyreoiditis, sarcoidosis, LGL-leukaemia, myelofibrosis, ITP, chr. EBV infekció, thymoma, kábítószer (marihuána) RA, HIV-infekció, aortitis, Sweet-szindróma, NHL, B-sejtes CLL és isonicid terápia.

Az eredmény a várakozást messzemenően igazolta. Összesen 28-an (76%) kerültek teljes, ill. részleges remisszióba, ami azt jelentette, hogy a htk. és hb. normalizálódott, a betegeket nem kellett transzfundálni. A 28 beteg közül 25 immunmoduláló kezelésben részesült. Az első választott szer a prednisolon, a kezeltek negyedében hatásos volt, de ha hat hét alatt nem értek el vele eredményt, egyéb gyógyszerekkel kellett kiegészíteni, ill. folytatni [cyclophosphamid, antithymocyta globulin (ATG), cyclosporin, IgG terápia, kis adag methotrexat stb.]. Egy-egy beteg thymectomia, ill. thymectomia + prednisolon kezelés után gyógyult. Amennyiben ezek hatástalanok voltak, akkor vincristin, splenectomia és androgén kezelés ugyancsak sikertelen volt.

A BFU-E frekvencia a 37 beteg közül 29-ben normális v. éppen magasabb volt és CFU-E ugyancsak normális frekvenciában volt 17 esetben kimutatható, vagyis a sejtkoloniák a 40-et meghaladták. Végeredményben a 29 közül 27-nél komplett remisszió következett be, szemben a többi 8-cal, ahol a BFU-E < 6/10^5 MMNC közül volt kimutatható. A 8 közül 7-nek a prognózisa rossz volt, mivel semmilyen kezelés sem hozott eredményt. A módszer szenzitivitása 96%, specificitása 78%. Párhuzamos sejttenyésztésből az is kiderült, hogy hány esetben fordult elő az erythropoesis T-sejt-mediált szuppreszsziója és antitest-mediált gátlása. Pozitív eredmény esetében előre lehetett tudni, hogy az ATG hatásos lesz-e, viszont a cyclophosphamid és a prednisolon terápia eredménye nem volt prediktív. Az eredmények ismertetését tanulságos esetekkel egészítik ki, melyek egyedi betegekre vonatkoznak, többek között megemlítik a cyclosporin pozitív hatását LGL-leukaemiával kapcsolatos PRCA-ban, IgG-re bekövetkező reticulocytacrisist a vérkép javulásával együtt myelodysplasiához társuló PRCA-ban stb.

A PRCA-nak három típusa van. Az egyik az *immunmediált forma*, aminek a prognózisa a legjobb, hiszen a BFU-E normálisan differenciálódik a sejttenyészetben, ami arra utal, hogy in vivo is jelen van és ha a beteg immunológiai miliőjéből kiemelik, haemoglobintartalmú sejtté differenciálódik. Mindezt alátámasztja az idesorolt 29 eset közül 27 sikeres kezelés. Mindössze két betegnél volt a terápia hatástalan, egyikben súlyos congestiv szívelégtelenség, a másikban IVA stádiumban lévő NHL volt az alapbetegség akinél a kemoterápia hatástalan volt.

Másik típus a HPV B19 asszociált PRCA, ami a vírusfertőzés során létrejött immunelégtelenség következménye. A HPV B19 specifikusan képes az erythroid progenitorokat fertőzni, majd oldani. Ha immunkárosodott betegek szervezetében nem termelődnek neutralizáló antitestek, az infekcióhoz PRCA társulhat. Magas titerű IgG iv. általában hatásos. Érdekes, hogy milyen gyakori, hiszen 57 PRCA retrospektív elemzéséből 14%-ban találtak chr. parvovírusinfekciót.

A harmadik típus az ún. *intrinsic őssejt defektus (myelodysplasia)* PRCA, ahol 8 közül 5 esetben nem volt BFU-E növekedés a sejttenyészetben. A betegek közül 4-nél myelodysplasia derült ki és az immunszuppresszív kezelés kivétel nélkül hatástalan volt, mindegyik akut non-lymphoid leukaemiában halt meg. Azt tételezik fel, hogy itt a haemopoetikus multipotens őssejt tulajdonképpen tumorsejt és éppen ezért képtelen normálisan differenciálódni; az eredmény PRCA, BFU-E-t nem is találtak. Érdekes annak a két betegnek a sorsa, akiknél $5q^-$ szindróma derült ki, ahol hepatitis kapcsán átmenetileg vvs. regeneráció indult meg, ami arra utalna, hogy a myelodysplasiás erythroid sejtek képesek vvs. képzésre, de differenciálódásukat a reaktív T-sejtek felfüggesztik. Ilyen betegekben az immunszuppresszió hatástalan, hiszen a myelodysplasiás ős/progenitor sejtnek hiányzik az intrinsic differenciáló-képessége.

Végül újra hangsúlyozzák, hogy azokban a betegekben, ahol immunszuppresszió indokolt, prednisolonnal kell a terápiát elkezdeni és amennyiben in vitro a BFU-E növekedés kielégítő, hatástalan reakció esetében is folytatni kell más szerekkel.

Igaz, hogy az esetszám kicsi, de elgondolkoztató, hogy ott, ahol jó prognózisra volt kilátás, az átlagos élettartam a közlemény megírásakor 5 év a rossz prognózisú betegekkel szemben, ahol 17 hónap és mindegyik meghalt.

Bán András dr.

Allogén $CD34^+$ vérsejtek transzplantációja. Link, H. és mtsai (Department of Hematology and Oncology and the Blood Bank, Immunohematology and Transfusion Medicine, Med. Hochschule Hannover, Németország): Blood, 1996, *87*, 4903.

A csontvelő (BM) és a vér mononukleáris sejtjei (MNC) sejtfelszíni CD34 antigén megjelenítésével pluripotens haemopoeticus őssejteket is tartalmaznak, melyek transzplantálhatók. Specifikus ellenanyagokkal nagy koncentrációban szeparálhatók, aminek eredményeképpen képesek a haemo- és lymphocytopoesis normalizálására. Azt egyre több vizsgálat eredményei alapján sikerült igazolni, hogy az ilyképpen feldúsított $CD34^+$ sejtszuszpenzióval a vérképzés normalizálódik. A perifériáról szeparált sejtek azonban immunkompetens T-sejtekkel keverednek, ami akut és chronicus GVHD rizikójával jár együtt; ezt természetesen ezeknek a kiszűrése lényegesen csökkenti, ami a rejekció és az eredeti betegség relapszusának a csökkenésében mutatkozik meg. Ehhez azonban az szükséges, hogy a graft 1×10^5/kg T-sejtnél kevesebbet tartalmazzon.

A közölt eredmények arra próbáltak választ adni, hogy a $CD34^+$ sejtek a vérből szelektálva és megfelelően kezelve mennyiben hatásosak allogén transzplantációban.

Mindössze 10 beteget választottak ki, akik HLA-identikus testvér donoruktól kapott $CD34^+$ őssejt-transzplantációban részesültek. A perifériáról mobilizált és összegyűjtött $CD34^+$ sejtek kellő számát G-CSF-el végzett immunszelekcióval sikerült biztosítani (filgastrim) leukopheresissel, amit részletesen ismertetnek. A preparált sejteket iv. adták be a recipienseknek, amit rövid iv. infúziókkal addig ismételtek, amíg a kapó granulocytaszáma egy bizonyos szintet, rendszerint 100-at 500-at és 1000-et el nem ért. GVHD profilaxis A-cyclosporinnal, illetve methotrexat + A-cyclosporin kombinációval történt.

A 10 donor közül 6-nál négy leukopheresisre volt szükség, hogy a minimális 4×10^6/kg sejtszámot biztosítani lehessen, a többiekben viszont ennél kevesebb is elegendőnek bizonyult. Végeredményben, átlagosan 599×10^6 magvas vérsejtet sikerült nyerni, aminek 89%-a MNC volt. Egy-egy apheresis alkalmával $4{,}56 \times 10^6$/kg $CD34^+$ sejt, továbbá $4{,}97 \times 10^5$/kg CFU-GM és $8{,}53 \times 10^5$/kg BFU-E sejt volt a szuszpenzióban; a $CD4^+$:$CD8^+$ arány 1,57-nek felelt meg. Végső soron leukopheresissel a kiindulási $15{,}3 \times 10^6$/kg-os értékről lényegesen lehetett a $CD34^+$ sejtek számát emelni, akárcsak a granulocyta-macrophag kolóniaképző sejtekét és az elkötelezett vörösvérsejt progenitorokét (CFU-GM és BFU-E). A betegek felében a $CD34^+$ transzplantáció tárolt és 90%-ban életképes sejtekkel történt. A beavatkozás alkalmával a $CD3^+$ sejtszám nagyfokban csökkent 683×10^6/kg-ról $1{,}19 \times 10^6$/kg-ra és az eredeti 1,67-es $CD4^+$:$CD8^+$ ratio 0,57-re esett.

A beavatkozást követő 27–223. napon kivétel nélkül minden transzplantáció sikeres volt, amit a spender fehérvérsejtjeinek DNA elemzésével bizonyítottak, kivéve a leukaemiás relapszust. Az első csoport három betege komplett remisszióban van és 13–16 hónappal a beavatkozás után haematologiai paramétereik normálisak, sem transzfúzióra, sem vérképzőszervi növekedési faktorokra nem szorulnak. Az akut GVHD átlagosan III. fokú, ketten akut GVHD következtében haltak meg. A második csoportba sorolt 5 beteg közül háromban első fokú GVHD keletkezett, a 4.-ben III. fokú, míg az 5.-ben nem alakult ki. Jelenleg mind az öten komplett remisszióban vannak, mégpedig 9–13 hónappal a beavatkozás után és nem szorulnak szupportív v. másfajta terápiára. Az egyik esetben chr. granulocytás leukaemia, a másikban akut myeloid leukaemia jött létre több hónappal az átültetés után. A 9–22 napokon végzett csontvelőkenetekben egyetlen kivétellel az erythro-, granulocyto- és thrombocytopeoesis regenerációját lehetett látni. A lymphocyták eloszlása pedig a következő volt: össz. ly. szám 353/mm^3, $CD3^+$ 21%, $CD56^+$ 39%, $CD20^+$ 1%. $CD4^+$:$CD8^+$ = 0,87. Ezek szerint a $CD34^+$ őssejtekkel a vérképzést és lymphocytopoesist teljes mértékben helyre lehetett állítani, ami ismételten alátámasztja a beavatkozás jogosultságát. Ennek ellenére nem tudják ma sem, hogy mennyi a kritikus sejttömeg, a standard $CD34^+$ őssejtszám $2{,}0–5{,}0 \times 10^6$/kg, de nem biztos, hogy ez allogén, vérből izolált őssejtek transzplantációjára érvényes-e, hiszen pluripotens és elkötelezett sejtekről van szó; ezért fontos lenne az egyes alcsoportok ismerete. Szelektált $CD34^+$ sejtek átlagosan 11,5 nappal a beavatkozás után képesek neutrophil granulocyták termelésére, mely idő rövidebb, mint csontvelő-transzplantáció alkalmával, ahol átlagosan 14 nap. A regeneráció foka gyorsabb volt az I. csoportban, mint a II.-ban, ahol a betegek methotrexatot is kaptak. A T-lymphocyták ($CD3^+$) és NK-sejtek hamarább mutatkoztak, mint a B-lymphocyták ($CD20^+$). Egy-egy leukopheresis alkalmával átlagosan 33,4% $CD3^+$ T-sejt nyerhető, ami 2–4 apheresist tekintve tízszer több a standard csontvelő-transzplantátummal szemben. Az allogén csontvelő (BM) több mint 1×10^5 klónozható T-sejtet tartalmaz, ami lényegesen fokozza az akut GVHD súlyosságát. A methotrexat, cyclosporin-A és prednisolon profilaxis ellenére az ac. GVHD II–IV. fokú súlyossága végeredményben a BM-transzplantáció eredményét erősen csökkenti, morbiditása és mortalitása nem elhanyagolható. Ennek egyik oka az, hogy nem végeznek T-sejt-szelekciót. A donor „buffy coat" a kapó szervezetébe jutva 88%-ban váltott ki chr. GVHD-t aplasztikus anaemiás betegekben jelentős mortalitással, míg buffy coat nélkül ez nem volt több 33%-nál halálozás nélkül. Így tehát a $CD34^+$ sejtszelekció és egyidejű T-sejt-redukció mindenképpen előnyös a chr. GVHD csökkentésében. Nem sikerült igazolni, hogy T-sejt-depléció alkalmával növekedett volna a graft kilökődésének és leukaemiás relapszusnak a gyakorisága. A T-sejtek csökkentésével elkerülhető a metho-trexat terápia. Sajnos a cyclosporin-A sem volt hatásos a GVHD profilaxisban, ami ugyancsak megkérdőjelezi mások pozitív eredményeit.

Mindezeket összefoglalva prospektív összehasonlító vizsgálatokra van szükség ahhoz, hogy egyértelműen meg lehessen állapítani a $CD34^+$ őssejt-transzplantáció eredményességét G-CSF mobilizálást követően.

Bán András dr.

Sarlósejtes betegek kezelése. Davies, S. C. és Oni, L. (Imperial Col. Sch. of Med., Central Middlesex Hosp., London NW 10.): Brit. Med. J., 1997, *315*, 656.

A sarlósejtes betegség a haemoglobin-rendellenességek egy családja, amelyikben a sarló béta gén (béta^S) öröklődött. Legismertebb típusa a homozygota sarlósejtes anaemia (haemoglobin SS). A betegek számát az Egyesült Királyságban 1993-ban 5000-re becsülték és várhatóan 10 000 lesz 2000-ben.

Jellemző, hogy az erythrocyták sarló alakot vesznek fel, merevvé válnak, az áramlás során nehezen változtatják alakjukat és könnyen kitapadnak az érendothelhez. Ez a patogenetikai alapja a leggyakrabban jelentkező klinikai problémának, a fájdalmas vasoocclusiv krízisek jelentkezésének, amit a kiserek elzáródása okoz. Emellett a nagyerek betegsége is előfordul, ami megnyilvánulhat thromboticus cerebrovascularis történésben, akut sarlósejtes mellkas syndromában és placentainfarctusban.

Sarlósejtbetegségben a várható átlagos élettartam homozygota férfiaknál és nőknél 42–48 év, heterozygotáknál 60–68 év, de a betegek egy kis része a 70 évet is túlélheti. A halál leggyakoribb okai a pulmonalis komplikációk és a cerebrovascularis történések. A várható élettartam szempontjából az sem elhenyagolható, hogy ezek a betegek hajlamosak infectióra. Pneumococcus, salmonella és haemophilus influenzea infectiók a leggyakoribak. A profilaktikus orálisan adott penicillin hatékonyan csökkentette a mortalitást. Az orális penicillin profilaxis megkezdhető a diagnózis felállításakor (12 hónapos kor alatt 62,5 mg egyszer vagy kétszer naponta; 12 hónapos kor után 125 mg naponta, majd 3 éves kor felett 250 mg). Nem egységes az álláspont, hogy milyen hosszú ideig célszerű a penicillint adni. A szerzők a naponkénti penicillinadást a pubertáskorig folytatják.

A sarlósejtbetegség gyakori kísérőjelenségei voltak még: sárgaság, fáradékonyság, fájdalom (a vasoocclusiv epizódok következményeként), késleltetett pubertás, priapizmus, amely erektilis impotenciához vezethet, valamint krónikus szervi károsodások, mint retinopathia és krónikus veseelégtelenség. A homozygota sarlósejtes betegek közel egyharmadánál észleltek kéz-láb syndromát 18 hónapos kor előtt, míg a hasonló korú heterozygota beteg gyermekek kevesebb mint 5%-ánál fordult csak elő.

A vasoocclusiv krízisek okozta nagy fájdalom évente több alkalommal is jelentkezhet. A vasoocclusiv krízisben a fájdalom a szöveti oxigénellátottság csökkenésének és a csontvelő avascularis necrosisának a következménye, amit feltehetően a gyulladásos reakció és a helyreállító folyamat okozta intramedulláris nyomás vált ki. A fájdalmas krízisek az esetek zömében otthon adott orális fájdalomcsillapító adására, fokozott folyadékbevitelre, hőhatásra megszűnnek. A rák okozta fájdalom kezelésénél alkalmazott lépcsőzetes analgetikus therapia itt is helyénvaló, ritkán van szükség opiát alkalmazására. Az iv. adott methylprednisolon csökkenti a súlyos fájdalom időtartamát gyermekekben és serdülő sarlósejtes betegekben, de rutinszerűen nem ajánlott, mert kialakulhat a csontokban avascularis nekrózis a kezelt betegek közel egyharmadában.

A kórházi kezelés során a sepsist és a meningitis veszélyét kell szem előtt tartani csecsemőkorban. Lép sequestratióra utal a lépmegnagyobbodás, amit anemizálódás, hasi fájdalom, végül cardialis elégtelenség és shock követ, majd halálhoz vezet, kivéve ha a beteg sürgősen vértransfusiót kap. Akut cerebrovascularis történés a leggyakoribb gyermekkorban, de occlusiv és haemorrhagiás cerebrális történések előfordulhatnak bármely életkorban.

Az akut sarlósejtes mellkassyndroma pubertás előtt ritka, de azon túl a sarlósejtes betegségben ez a leggyakoribb halál Britanniában. Bár az aetiologia ismeretlen, a klinikai syndroma jól ismert: dyspnoe, mellkasi fájdalom, arteriás desaturatio, pulmonalis merevség radiológiai jelei. A roham lehet: alattomos – gyors és fulmináns és órákon belül halálhoz vezethet a nem kezelt betegeknél. Oxigénlélegeztetés, tartós gépi lélegeztetés és cseretransfusio a jelenlegi therapiás választás.

A jövő kezeléseként a csontvelőtranszplantáció kínálkozik mint kedvező, ígéretes lehetőség. Pharmacologiai lehetőség: a hydroxyurea javulást okozott a felnőtt homozygota sarlósejtbetegekben, bár a hatásmechanizmusa ez ideig még nem teljesen ismert.

Balázs Mihály dr.

Köpenysejtes lymphoma – egy entitás nagykorú lesz. Weisenburger, D. D. és Armitage, J. O. (Departments of Pathology and Microbiology, and Internal Med., University of Nebraska Med. Center, Omaha, USA): Blood, 1996, *87*, 4483.

A 80-as évek elején Weisenburger és mtsai, valamint Palutke és mtsai a follicularis lymphomának egy jellegzetes formáját írták le az atípusos kis lymphocyták proliferációjával a benignus jellegű centrum germinatívumok körüli széles köpenyben, amit *köpenyzóna lymphomának* neveztek el és azt javasolták, hogy ez az entitás a diffúz intermedier lymphocytás lymphoma ellenpárja. A szerzők a legújabb vizsgálatok eredményeit foglalják össze, áttekintést adva a kórfolyamat patológiájáról, immunológiai, citogenetikai és molekuláris genetikai jellegéről, megemlítve a normális celluláris ellenpárt, továbbá az entitás differenciáldiagnosztikáját, klinikai tüneteit, kezelését és a betegek életkilátásait. A köpenysejtes lymphoma (mantle cell lymphoma: MCL) a NHL-k egyik altípusa, melynek patológiája jól ismert; noduláris és diffúz formája van, jóllehet a kettő együtt is előfordul. A noduláris típusban a legtöbb góc apró folliculusokból áll, reaktív centrum germinatívumokkal, melyeket széles expanzív kis lymphocytás köpeny övez, amit köpenyzónának neveznek. Mindezt szövettani és citológiai ábrákon demonstrálják, bemutatva a különböző altípusok morfológiáját, kitérve a centrocitás, az anaplasztikus centrocitás, centrocitás-centroblastos és centroblastos formákra.

Mindez nem lenne teljes, ha nem tárgyalnák az MCL immunhisztológiai jeleit. Fagyasztott metszetekben a sejtek monoklonális B-sejtes fenotípusúak, felszínükön rendszerint IgM, de elég gyakran IgD is expresszálódik; mintegy 60%-ban monoklonális lambda-láncok mutathatók ki. A tumorsejtek jól festődnek pan-B-sejtes antigénekkel (CD19, 20, 22 és 24), valamint HLA-DR antigénnel. A sejtek felszínén pan-T-sejtes CD5 antigén is található, de a CD10 antigén (CALLA) negatív. Dendriformis retikulumsejtek ellen irányuló antitestekkel a sejtek nagy aggregátumai mutathatók ki a noduláris v. köpenyzónában, szemben a diffúz formával,

melyben ritkábban fordulnak elő. MLC blastos formájában CD10 antigén expresszió mutatható ki. Az MLC fenotípusa hasonló a kis lymphocytás lymphoma és chr. lymphoid leukaemia fenotípusához, kivéve a CD23 expressziót és kevésbé intenzív sIg és CD20 festődést.

Az MLC legtöbb esetében t(11;14) (q13;q32) citogenetikai rendellenesség található, emellett nem szokatlan a 12. kromoszóma trisomiája sem. Komplex karyotypus hyperdiploid sejtekkel, nagy atípusos sejteken található, agresszívabb klinikai lefolyással. A citogenetikai lelet ma már nélkülözhetetlen a pontos diagnózis és prognózis megállapításában. Az egyik ábrán a t(11;14) diagram a 11q13 töréspontot ábrázolja a bcl-1 major transzlokációs csoportban (MTC), de töréspontok találhatók a PRAD1 gén (parathyreoid adenomában ismerték fel először) első exonjának a közelében is. A valódinak tartott onkogént két csoport ismerte fel, ami kb. 120 telomernyire van az MTC régiótól. Ez a gén a cyclin D1-et kódolja és az MLC szinte minden esetében kimutatható expresszió ja. A PRAD1 gén (eredetileg CCND1) kódoló régiókat az ismert töréspontok nem befolyásolják strukturálisan és fokozott fehérjeexpresszivitást eredményeznek. Bizonyos esetekben a 3' szabályozó szekvenciavég növeli a cyclin D1 felezési idejét, ami rendkívül specifikus MLC-re. Ma még nem lehet tudni, hogy a cyclin D1 túlexpresszió miképpen könnyíti meg a lymphomagenesist, de biztos, hogy kulcsszerepe van a sejtciklus szabályozásában és progressziójában a G1 és S fázisban. Cyclin D1 túlexpresszió hatására a G1 fázis lerövidül, mégpedig a tumor-szuppresszor retinoblastoma fehérje (RB) interakciója révén. Képes fontos enzimekhez kapcsolódva a cyclin dependens kinázokat aktiválni (főképpen CDK4 és CDK6), melyeknek aktiválása a sejt G1 fázisának a gyorsításához szükséges. Az MLC agresszív variánsában a tumor-szuppresszor p53 gén mutációját is kimutatták; ez a gén a p21 fehérje expresszióját szabályozza, ami lényeges univerzális inhibitora a cyclin-CDK komplexeknek, ideszámítva a D-CDK4 cyclint. A normális p53 gén a genom molekuláris monitora. Ha a DNA károsodik, a p21 fehérje megszaporodik és kikapcsolja a replikációt, külön időt biztosítva a DNA reparációhoz, és ha ez kimarad, akkor p53 apoptosist indít el. Ezek szerint a p53 mutációnak kritikus szerepe van az MLC progressziójában. Újabban azt is kimutatták, hogy a CCNDL onkogénként is szóba jöhet és képes malignus transzformációt kiváltani. Legújabban a cyclin D1-ről az derült ki, hogy transzgén egerekben emlőhyperplasiát, sőt carcinomát okoz.

Az MLC diagnózisa köpenyzóna formában akkor nehéz, ha a normális nyirokcsomó szerkezetének inkomplett obliterációja van jelen, benignusnak tűnő centrum germinatívumokkal. Az viszont igaz, hogy a széles follicularis köpeny élesen elválik a reaktív follicularis hyperplasia keskeny köpenyétől. Ilyenkor a lép vörös pulpájának a szövettani képe segít. A két szerző a különböző B-lymphocytás lymphomák fenotípusait az egyik táblázatban tünteti fel, megjelölve a felszín- és cytoplasma immunglobulint a CD5, CD10, CD23, CD43, DRC (dendritsejt) antigéneket és a citogenetikai leletet. Ezek alapján az MLC jól elkülöníthető a follicularis centrocytás lymphomától, a kis lymphocytás lymphomától és CLL-től, a monocytoid B-sejtes lymphomától, a mucosaasszociált lymphomától és a lymphoplasmocytás lymphomától. Problémát okozhat a Castleman-szindróma és az angiofollicularis lymphoid hyperplasia. Immunhisztokémiai festés viszont segít a differenciáldiagnosztikában. Az MLC gócos formáját nehéz lehet a follicularis kis hasadt sejtes lymphomától elkülöníteni. Leírták egy ritka formáját, ahol follicularis centrocytás lymphomában kis hasadt sejtek halmozódnak fel a körülöttük lévő köpenyzónában. Ezek valójában nem köpenyzóna lymphomák, mivel centrum germinatívum sejtekből származnak. Kétes esetekben az immunhisztokémiai festés segít, mivel az MCL follicularis centrocytás formájában a $CD10^+$ centrum germinatívumok köpenyzónája $CD5^-$, a poliklonálisak pedig $CD5^+$-ak és az érettebb fenotípusban Ig nehézlánc található. Pseudo-köpenyzóna típus monocytoid B-sejtes lymphomában, perifériás T-sejtes lymphomában, emellett centrocytaszerű B-sejtes lymphomában fordul elő mucosa-asszociált lymphoid szövetekben; ezek mind a parafollicularis v. interfollicularis régiókban keletkeznek és másodlagosan infiltrálják a reaktív lymphoid folliculusokat. A blastos variáns néha B-lymphoblastos lymphomával, granulocytás sarcomával téveszthető össze, jóllehet az immunológiai vizsgálatok itt is segítenek, mivel a blastos MCL felszíne Ig^+ és $CD5^+$, emellett terminalis deoxynucleotidyl transferase negatív (tdt) mutatható ki, addig B-lymphoblastos típus $CD5^-$ és surface Ig^-, tdt^+. MCL extranodálisan, többek között a gyomor-bél traktusban is kimutatható, de ezekben az esetekben helyénvalóbb a lymphocytás lymphoma megjelölés, amíg az eredeti kórisme be nem bizonyosodik; hasonlóképpen nem szabad a diagnózist vér- és csontvelőkenetek alapján kimondani. Végeredményben nyirokcsomó-biopszia immunológiai vizsgálatokkal, áramlási cytometriával és molekuláris vizsgálatokkal együtt szükséges ahhoz, hogy a folyamatot pontosítsa.

Köpenyzóna lymphoma az USA-ban a NHL-k 2,5–4,0%-ában fordul elő, inkább időskorúak betegsége. A betegség felismerésekor a betegek rendszerint a III/IV. stádiumban találhatók generalizált lymphadenopathiával, B-tünetekkel, a máj és a csontvelő érintettségével. Splenomegalia 60%-ban fordul elő, ez elsősorban a nodularis formában kifejezett. Egyéb elváltozások: multiplex lymphomás vékonybél-poliposis, lymphocytosis, hypogammaglobulinaemia, monoklonális gammopathia és pos. Coombs-próba. A folyamatnak nagy- és alacsony malignitású formája van. Az átlagos élettartam 3–4 év, nodularis formában lényegesen hosszabb, mint az MLC diffúz típusában. Kombinált kemoterápiával komplett remisszió érhető el a betegek 20–40%-ában, ami nem sokkal magasabb, ha különböző sémákat is alkalmaznak. Purin-antagonisták csalódást keltettek. Fiatalokban agresszív kemoterápia őssejttranszplantációval együtt ajánlatos, de ennek az eredménye most még nem ítélhető meg. Itt is érvényes az a megállapítás, hogy az alacsony rizikójú betegek életkilátásai a legkedvezőbbek és ahol ez hiányzik, ott az átlagos élettartam alig haladja meg a három évet.

Számos legújabb vizsgálat alapján kimondható, hogy az MCL klinikopatológiai entitás. A sejtek natív B-sejtekkel azonosak, melyek rendes körülmények között pr. lymphoid follicu lusokban és a köpenyzóna másod-

lagos folliculusaiban fordulnak elő. Ezek a normális follicularis eredetű B-sejtek az antigénnel történt érintkezés után centrum germinatívum sejtekké transzformálódnak. Az összefüggés az MCL nodularis és diffúz formája között hasonló a centrum germinatívum sejtek follicularis és diffúz típusához, amivel szemben az MLC blastos formája olyan transzformált lymphomákkal analóg, melyek egyéb alacsony malignitású lymphomákból származnak. Hatásosabb kezelés még várat magára, a radioimmunterápiát ^{131}I-el jelzett B-sejt-specifikus antitestekkel stb. Mindaddig az MLC továbbra is egyike a legrosszabb prognózisú NHL-knak.

Bán András dr.

BCL-6 expresszivitás B-sejtes aktiváló folyamat alatt. Allman, D. és mtsai (Metabolism Branch, Nat. Cancer Inst., and the Mucosal Immunity Section, Laborat. of Clin. Investigation, Nat. Inst. of Allergy and Infectious Diseases, Nat. Inst. of Health, Bethesda; and the Department of Immunological Diseases, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Ridgefield, USA): Blood, 1996, *87*, 5257.

Ma már tudják, hogy a BCL-6 génnek valamilyen szerepe van a non-Hodgkin-lymphomák (NHL) aetiologiájában, mégpedig a nagysejtes formákban. A BCL-6 gén (LAZ3 és BCL-5 jelöléssel is előfordul) a 3q27 kromoszómán található, NHL-kben gyakori locusa a transzlokációnak. BCL-6 gén átrendeződést diffúz nagysejtes lymphomák (DLCL) közel 45%-ában találtak, jóllehet elég gyakran előfordul olyan esetekben, melyek a kevert és follicularis csoporthoz tartoznak és klinikailg és legagresszívebb tumorokba transzformálódnak. AIDS-ben ez a folyamat a DLCL alcsoportnak közel 20%-ában fordul elő. Felfogásuk szerint ez egy külön alcsoportnak fogható fel, aminek a prognózisa a kemoterápia után jobb, mint előzőleg hitték. A BCL-6 az újonnan felismert „zink finger" transzkripciós faktorok alcsoportjába tartozik, aminoterminális POZ doménnel (megtartott fehérje-fehérje interakciós motívum), melynek egyik funkciója homo- és heterodimerizáció és azt a lehetőséget veti fel, hogy a BCL-6 másik POZ domén faktorhoz kapcsolódva fejti ki hatását. Mindezek ellenére a BCL-6 biológiai funkcióját tovább kell vizsgálni. Mivel a NHL-kban a BCL-6 kódoló régió változatlan, az átrendeződés DLCL-ben formailag azonos a Burkitt-lymphomában észlelt c-myc átrendeződéssel. Mindez azt a lehetőséget vetette fel, hogy a BCL-6 expresszió szabályozás zavara lenne az oka a malignus transzformációnak DLCL-ben.

A jelenlegi vizsgálatokból az derült ki, hogy a BCL-6 expresszivitás szabályozása a lymphocytákban mitogén stimuláció alatt történik. Nyugvó B- és T-lymphocyták nagy mennyiségben tartalmaznak BCL-6 mRNA-t. A vizsgálatokban egér B-sejteket anti-IgM v. IgD antitestekkel, bakteriális lipopolysaccharidákkal, phorbol 12 myristat 13-acetat + ionomycinnel és CD40 liganddal stimulálva a BCL-6 mRNA szint 5–35-szörös emelkedését figyelték meg. A BCL-6 mRNA hasonlóan csökkent szabályozását emberi B-sejtekben is megfigyelték, ha a stimuláció staphylococcus aureus + IL-2-vel vagy IgM antitestekkel történt, T-lymphocyták esetében viszont phytohaemagglutininnal. A BCL-6 mRNA szint csökkenése a stimulálás után 8–16 órával kezdődött, még mielőtt a sejtek az S fázisba jutottak volna. Ámbár a B-sejtek poliklonális aktivációja in vitro változatlanul csökkentette a BCL-6 mRNA expressziót, a human centrum germinatívumokban lévő aktivált B-sejtek olyan szintű BCL-6 mRNA expresszióra voltak képesek, mint amit a nyugvó sejtekben találtak. A hasonló mRNA-szint ellenére, a BCL-6 fehérje expresszió a centrum germinatívumok B-sejtjeiben 3–34-szer nagyobb volt, mint a nyugvó állapotban lévő sejtekben, ami arra utalt, hogy a BCL-6 fehérjeszintet transzlációs v. poszttranszlációs mechanizmus szabályozza. Mindezek alapján a centrum germinatívumokban lezajló reakció a B-sejtek egyetlen B-sejt-aktiváló szignálja, ami folyamatos nagyfokú BCL-6 expresszióban nyilvánul meg. A vizsgálatok arra utaltak, hogy a BCL-6 protoonkogén a lymphocyták in vitro mitogenetikus stimulációja alkalmával módosul és a legmagasabb BCL-6 mRNA tükör nyugvó állapotban lévő B- és T-lymphocytákban fordul elő. Különböző mitogénekkel végzett stimulálás alkalmával a BCL-6 expreszszió kifejezetten csökkent a G_1 fázis közepén és végén, majd a különböző időpontokban oszló sejtekben is azonos szinten maradt, szemben a human centrum germinatívumok B-sejtjeivel. Végeredményben a BCL-6 mRNA expresszió szabályozása az aktiváló szignál természetétől függ. A BCL-6 fehérje expresszió szabályozása az mRNA expressziótól független.

Mindezeket összefoglalva a BCL-6 fehérje expresszivitást kétfajta szabályozás biztosítja a centrum germinatívumokban: A B-sejt-aktiválás több módosulatával szemben a folyamat a centrum germinatívumokban nem eredményez BCL-6 mRNA alulszabályozást. Saját eredményeik alapján a BCL-6 fehérjeszint szabályozása a BCL-6 mRNA-tól független, aminek magasabb BCL-6 szint lesz a következménye a centrum germinatívumok B-sejtjeiben mint a nyugvó B-sejtekben. Mindez a komplex folyamat összhangban van a BCL-6 fontos és szelektív funkciójával a centrum germinatívumokban zajló reakció folyamán.

Bán András dr.

Máj- és epeútbetegségek

Primaer biliaris cirrhosis. Neuberger, J. (Queen Elizabeth Hospital, Edgbaston, Birmingham B15 2TH, Anglia): Lancet, 1997, *350*, 875.

A primaer biliaris cirrhosis (PBC) olyan krónikus progresszív betegség, amely a kis intrahepaticus epeutak progresszív destrukciójával, fibrosishoz és cirrhosishoz vezető portalis gyulladással jellemezhető. Leggyakrabban nőket érint. Szoros kapcsolat fedezhető fel a PBC és a piroszőlősav dehidrogenase complex ellen termelődő antitestek (antimitochondrialis antitest – AMA) között. A PBC pathogenesise nem ismert s nem rendelkezünk megfelelő gyógyszeres kezelési lehetőséggel sem; májtranszplantáció ajánlható kezelhetetlen panaszokkal jelentkező, valamint végstádiumban lévő betegek esetében.

A betegség prevalenciáját évente 2–24/100 000, incidenciáját 0,4–3/100 000 közé helyezik; Afrikában és Indiában igen ritkán fordul elő. Úgy tűnik, hogy előfordulása gyakoribbá

válik (Észak-Angliában a hetvenes évek közepe után a nyolcvanas évek közepére közel 50%-kal emelkedett az új esetek száma). Bármely korcsoportban előfordul, de gyermekkorban ritka. Bár családi halmozódást megfigyeltek, csak gyenge HLA-összefüggést találtak (a HLA DRS-sel).

Klinikum: A leggyakoribb tünet a viszketés (a betegek 50%-a panaszolja), letargiát, májtáji fájdalmat a betegek negyede említ, 20%-uknál észlelhető májdecompensatio (ascites, sárgaság, varixvérzés) valamely tünete. A betegség lefolyása mindkét nemben hasonló. Bőrpigmentációt, vakarásnyomokat az első vizsgálat során felfedezhetünk. Xanthelasma és xanthoma bármely stádiumban előfordul. Hepatosplenomegalia korai eltérés, de portalis hypertensio a cirrhosis kialakulása előtt fejlődik ki. Az idült májbetegség egyéb bőrtünetei (pl. spider naevus) általában hiányoznak. – A klinikai kép alapján négy fázist különböztethetünk meg: 1. tünetmentes, májfunkciós eltérés nélkül (keringő AMA azonban kimutatható – ezeknél a májbetegség halálozása nem prognosztizálható); 2. tünetmentes, kóros májfunkcióval (a diagnózis felállításának idején 60%-uknál májfibrosis kimutatható, 80%-ban öt éven belül manifest PBC kifejlődik. A betegek 8–12 éven belül meghalnak); 3. tüneteket mutató (a PBC jeleként letargia és viszketés már jellemző. A haláláig vagy transzplantációig 5–10 év telik el); és 4. decompensalt PBC (ascites, varixvérzés, sárgaság. A halál vagy transzplantáció 3–5 éven belül).

Autoimmun betegség a PBC-t gyakran kíséri. Sicca-syndroma gyakorisága 80%, thyreoiditis, arthralgia, Raynaud-syndroma, sclerodactylia, fibrotizáló alveolitis 20%-ban, Addison-kór, glomerulonephritis, renalis tubularis acidosis, myasthaenia gravis, vitiligo, TTP, SLE, hypertrophiás pulmonalis osteoarthropathia kevesebb mint 5%-ban fordul elő. Némelyek szerint hepatocellularis carcinoma és extrahepaticus rák kialakulására 20% az esély.

Májfunkció: Bár a presymptomaticus fázisban a májfunkciós értékek nem mutatnak egyértelmű eltérést, cholostasisra utaló (ALP, GGT, 5-nucleotidase) emelkedett értékek lehetségesek. A serum aminotransferase értékek kissé magasabbak lehetnek, de a normálszint ötszörösét nem haladják meg. Hypercholesterinaemia (gyakran az LPX-szel együtt) gyakori, a lipoproteinek (a) értéke alacsony. A HDL-cholesterin kezdetben magas, a betegség progressziójával azonban csökken. A máj szintetizálóképessége a késői fázisokig megtartott. Elhúzódó prothrombinidő inkább a K-vitamin felszívódási zavarára utal, s a cholostasis más zsíroldékony vitaminok hiányához is vezethet.

Immunológiai kép: A serum immunglobulinok szintje emelkedett (különösen az IgM és IgG). A complement aktiváció jelei – normális C3 szint mellett – megtalálhatók. Többfajta autoantitestet mutatnak ki (antinuclearis, antithrombocyta, antithyroid, anticentromer, Ro, La, anti-α-enolase és lymphocytotoxicus antitest), melyek közül a magporus complex és az AMA a PBC sajátosságának tartható. A betegek 25%-ában van keringő magköpenyprotein-ellenes ellenanyag. Ezek a 210 kDa transzmembrán protein (gp 210) ellen irányuló antitestek a PBC-re jellemzőek s az AMA-negatív betegek 50%-ában is kimutathatók. A kötőhely egy rövid, 15 aminosavas részen, a cytoplasmás carboxyl-terminálison van. Másik PBC-specifikus magporus complex antitest, amely a belső magmembrán proteinnel (LBR) reagál, a betegek 1%-ában található meg. Ezek jelentősége nem ismert. – Az AMA a betegek 96%-ában van jelen. Több olyan betegség van, amelyre az AMA jellemző (gyógyszer indukálta megbetegedések, cardiomyopathia, SLE és olyan fertőzések, mint tbc, lepra, C-hepatitis, syphilis), de az E2 altípus a PBC-re jellegzetes. Az AMA a belső mitochondrialis multienzim complexekkel – amelyek ugyan a mitochondriumban vannak, de a magban kódolódnak és a cytoplasmában alakulnak ki – lép reakcióba. Az emberi monoklonális és kombinált antitestek nucleotid szekvenciális analízise arra utal, hogy ezek somaticusan mutálódott immunglobulin tiltott génrészeinek clonkiválasztódása miatt termelődnek. Az AMA a 2-oxo-sav dehydrogenase enzimek más komponenseivel is reakcióba lép. A piroszőlősav complex E2 az emlősökre specifikus protein X-szel is reagál. A „mitochondrialis autoantigen" a PBC betegek epehámsejtjeinek felszínén jelen van, más májbetegségekben ezt nem lehet kimutatni. In vitro (de nem in vivo) az AMA a piroszőlősav dehydrogenase aktivitását gátolja.

A betegek egy kis részénél a PBC-re jellemző szövettani kép mellett keringő AMA nem található. Ezeket gyakran autoimmun cholangitisként osztályozzák, mivel magasabb aminotransferase aktivitás, IgG és antinuclearis antitest szint van jelen. Nincs szembeötlő különbség az AMA-pozitív és AMA-negatív granulomatosus cholangitises betegek szövettani lelete között, s az E2 kóros májeloszlása e betegekben hasonló az AMA-pozitív PBC-hez. Ez előzőknél ugyan kezdetben steroidra jó hatás tapasztalható, a későbbi klinikai lefolyás és terápiás tapasztalat azonban a PBC-re emlékeztet. Ezért az autoimmun cholangitist nem önálló kórképnek, hanem a PBC egyik variánsának tekintik.

Szövettan: A PBC diagnosztikus értékű lelete a nem gennyes, destruáló cholangitis vagy a granulomás cholangitis. Leginkább sarcoidosistól kell eldifferenciálni, mert e kórképben nem sajtosodó granulomák a májparenchymában is kimutathatók. Immunmediált epeút-károsodás graft-versus-host betegségben, C-hepatitisben s – ritkán – primaer sclerotisaló cholangitisben is van. – Szövettanilag a PBC négy stádiumra osztható: I. Florid epeút laesiók és necrotisaló epeutak zsugorodott, vacuolisalt epeútsejtekkel. Ezeket lymphocytákat, plasmasejteket, histiocytákat, eosinophileket és óriássejteket tartalmazó granulomák veszik körül. II. A gyulladás a portalis triásztól terjed tova biliaris molyrágás-necrosissal, amit habos macrophagokkal körülvett, vacuolisalt periportalis hepatocyták jellemeznek. Az epehámsejtek tovább károsodtak, egyre több portalis térben hiányzanak az epeutak. III. A fibrosis progrediál, a szomszédos portalis tereket heges sövények választják el. A cholostasis nyilvánvalóvá válik, rézhez kötött protein lerakódásával. IV. Kifejlődött cirrhosis képe. – A diagnózis felállításához májbiopszia szükségessége vita tárgyát képezi. A klinikai és serologiai kép egybecsengése esetén E2 AMA önmagában bizonyító értékű. Cirrhosis kimutatása a prognosis szempontjából nem bír jelentőséggel, mert a máj egészében igen változatos szöveti kép lehet egyszerre, s a PBC-ben gyakori presinusoid portalis hypertensio korai szövettani stádiumokban is okozhat ascitest vagy

varixvérzést. Ennek ellenére a májbiopszia ma is gyakori.

Prognózis: A PBC-s betegek végstádiumában egyre gyakrabban végzett májtranszplantáció a beteg prognózisának pontos megállapítását más fénybe hozta. Régebbi tanulmányok azt mutatták, hogy a serum bilirubin érték jó prognosztikum: ha meghaladja a 170 µmol/l-t, a számított túlélés kevesebb, mint 18 hónap. Több pontosabb modellt is kidolgoztak a betegek retrospektív Cox regressziós analízisével. A leggyakrabban alkalmazott a Mayo-modell, amelynél a bilirubinszint mellett az albumint, életkort, oedemát és a prothrombinidőt veszik figyelembe; a változókkal képletet készítettek, amely alapján a valószínű túlélés és egy adott időszakra vonatkoztatott túlélés jól megbecsülhető. Ezeket a formulákat azonban óvatosan kell alkalmazni, mivel jelentős variáció lehetséges, leginkább arra a populációra jellemzőek, amely alapján a képletet felvették. Időfüggő modellt is alkottak, amely a betegség lefolyása során ismételten alkalmazható.

Pathogenesis: A PBC pathogenesise bizonytalan. Az autoimmunitas iskolapéldájaként szokás idézni. Immunhistologiai vizsgálatok szolgáltatnak bizonyítékot: a lymphocyták legtöbbje CD4, olykor azonban CD8 sejtek és B-sejtek is előfordulnak. A portalis terekben γδ T-sejtes colonisatio mutatható ki (a májból származó T-sejtek között Th1 túlsúly és a T-sejt receptorok Vβ használata demonstrálható). A károsodott epehámsejtek adhaesiós molekulák, MHC osztály II molekulák, mitochondrialis autoantigen és interleukin-2 receptorok nagy mennyiségét mutatják, tumor necrosis factor és interferon-γ is kimutatható. Ezek azonban autoimmunitast nem bizonyítanak, bármilyen eredetű cholostasisban megtalálhatók. A drenáló nyirokcsomókban nagy mennyiségű AMA-val festődő macrophag van, ez felveti annak a lehetőségét, hogy az antigen inkább a nyirokrendszerben, mint a májban keletkezik. A PBC kialakulásában több kórokozó szerepe (E. coli, Mycobact. gordonae) is felmerült, bizonyíték azonban nincs. Vírusszerű partikulákat is kimutattak, gyógyszerek (chlorpromazine) szerepe is szóba került. Legutóbb azt találták, hogy a PBC-s betegek lymphocytáiban és epehámsejtjeiben az anion transporter AE2 szintje (ez a transporter a klorid/bikarbonát anioncserében játszik szerepet) csökkent, s ennek szerepe lehet a cholostasis kialakulásában.

Tünetek és kezelésük: A betegeket tünetileg kezeljük. *Cholostasis* esetén zsíroldékony vitaminokat adagolunk, a zsír malabsorptio miatt közepes láncú trigliceridek fogyasztása javasolt. A *pruritus* (az epesavak retenciójával szokás magyarázni, azonban a természetes opioid agonisták szerepét is hagsúlyozni kell) kezelésében a betegek egy része jól reagál cholestyraminra. Mellékhatásként puffadás, hasmenés-székrekedés jelentkezhet, amely Questran light adásával (sucrose helyett aspartame van benne) jól ellensúlyozható. Reggeli előtt és után alkalmazzuk. A nem reagáló vagy a mellékhatásokat rosszul toleráló betegeknek az első vonalban, standard terápiaként említendő cholestyramin helyett egyéb szereket adhatunk. Második vonal: rifampicin, ursodeoxycholsav; harmadik vonal; naloxone, nalmefene, propofol, naetrexone; negyedik vonal: antihistaminicumok, corticosteroidok, phenobarbituratok; ötödik vonal; plasmapheresis, external biliaris intervenció, transzplantáció. Hatástalan: ondansetron, S-adenosyl methionin, esti kankalinolaj, napfény, UV-fény. A betegek 85%-ánál fellépő *letargia* kezelésében gyakran a transzplantáció az egyetlen sikeres módszer. El kell különítenünk a PBC-s betegeknél ugyancsak gyakori depressziótól, fel nem ismert pajzsmirigy- és mellékvese-elégtelenség tüneteitől s a gyógyszerelés esetleges mellékhatásaitól. Kialakulásának módja nem bizonyított, de felmerült az állatkísérletekben kiderített neurotransmitter eltérés lehetősége. Ennek alapján adagolhatunk buspironet (serotonin-a A-receptor agonista, amely emeli a hypothalamus corticotropin-releasing hormon szintjét). *Osteomalacia* ritkán fordul elő s D-vitamin adásával jól kezelhető. Az *osteopeniá*ban azonban a nemi, táplálkozási okok és a betegség következményei egyaránt szerepet játszanak. A bilirubin közvetlenül érinti az osteoclasticus aktivitást. Tanulmányok alapján kalciummal adott ciklikus etidronate lassíthatja az osteoporosis progresszióját. Calcitonin és ursodeoxycholsav hatástalan.

Specifikus kezelés. Gyógyszeres: a pathogenesis ismeretének híján nehéz ésszerű protokollt kidolgozni. A betegség hossza lefolyása, a korábbi végpont (halál) definíciójának a transzplantáció által okozott érvényvesztése miatt nem rendelkezünk behatároló markerekkel. Több terápiás protokollt kidolgoztak, ezek közül azonban csak az *ursodeoxycholsav* (UDCA) bizonyult specifikusan ajánlható szernek:

Epesavak:	ursodeoxycholsav	Javítja a tüneteket és biokémiai eltéréseket: valószínűleg a túlélést is.
Immunszuppresszív szerek:	corticosteroidok	Némi biokémiai javulás mellett az osteoporosist rontja.
	cyclosporin	Javíthatja a tüneteket és a túlélést, de toxicus (sepsis!).
	azathioprine	Javíthatja a túlélést.
	tacrolimus	Javíthatja a túlélést; toxicus.
	methotrexate	Biokémiai és szövettani javulás; pulmonalis toxicitas.
Antifibroticumok:	colchicin	Javíthatja a biokémiai és szövettani eltéréseket és a túlélést.
Hatástalan szerek:	d-penicillamin, rifampicin, thalidomide, chlorambucil (toxicus)	

Az UDCA emberben endogen harmadlagos epesav. 7-ketolithocholsavból (a chenodeoxycholsav bacterialis degradációs terméke) a májban szintetizálódik, normálisan az epesavpool kevesebb mint 5%-át teszi ki. Több randomizált, prospektív kettős vak kísérlet támasztja alá azt, hogy az UDCA hatékony a laboratóriumi eltérések javításában és a portalis hypertensio következményeit (nyelőcsővarix, ascites) késlelteti. Más tanulmány arra utal, hogy a máj gyulladását, fibrosisát nem lassítja, de meghosszabbítja a halálig vagy a transzplantációig eltelő időt. Az UDCA az AMA-szint jelentős csökkenését, esetenként eltűnését eredményezi, a serum immunglobulinokat és eosinophilek számát normalizálja. Az UDCA jól tolerálható, egyetlen mellékhatása a hasmenés. A gyógyszer ugyan drága, de ez az egyetlen, amely megéri az árát. Tünetmentes stádiumban hatása nem értékelhető, de napi 10–15 mg/kg adagban ajánlható. A kezelés hatásosságát az ALP fél éven belüli csökkenése jelzi. Hatásmechanizmusa nem világos, valószínűleg három úton érvényesül: cytoprotectiv hatás, immunmodulációs hatás (feltehetőleg az NO-szintézis , Th1/Th2 balansz megváltozása vagy a prostaglandin E2 termelődés, illetve a protein kinase A és C gátlása útján) és az epesav indukálta cytotoxicitas elnyomása. – *Májtranszplantáció.* Végállapotú PBC-s betegek egyetlen hatásos kezelési módja. Indikációt a tünetek (kezelhetetlen viszketés, letargia) vagy a májbetegség végállapotának klinikai jelei (a becsült túlélés kevesebb mint 1 év; fokozódó sárgaság, sebi 170 µmol/l felett, uralhatatlan ascites; encephalopathia; 30 g/l alá csökkenő albuminszint; fokozódó izomatrophia; ismétlődő spontán bacterialis peritonitis; fokozódó osteoporosis; hepatopulmonalis syndroma; korai HCC; elfogadhatatlanul romló életminőség) jelentenek. A transzplantáció után a túlélést más faktorokkal – szérum húgysav és albumin, ascites, Child-formula, UNOS status multivariáns analízisével nyert adatok – kell értékelni. A transzplantáció eredményei jók: 80% ötéves túléléssel. A műtét után a viszketés és letargia gyorsan múlik, a csontvesztés lényegesen lassul, az életminőség a normálishoz hasonlóvá válik. A betegek egy részében azonban az IgM és AMA szint emelkedik, a májban a granulomás cholangitis jelei és az epehámsejteken az AMA depositiója jelenik meg; ezt erős immunszuppresszió gyorsíthatja. Ez recidíva jele.

Mádi-Szabó László dr.

Portális hypertensio és nyelőcsővarix-vérzés. Stanley, A. J., Hayes, P. C. (Dept. of Medicine of Royal Infirmary of Edinburgh, UK): Lancet, 1997, *350,* 1235.

A májcirrhosis leggyakoribb szövődménye a portális hypertensio következtében létrejött nyelőcsővarix-vérzés. A közlemény összefoglalja ennek patofiziológiáját, valamint kezelési lehetőségeit, megjegyezve, hogy minden fejlődés ellenére a mortalitás igen magas.

A megnövekedett ellenállás a portális áramlással szemben elsősorban a máj sinusoidjaiban jön létre, másodsorban a perisinusoidalis térben lévő stellatus sejtek endotelin, nitrogénoxid és vasoactiv substance termelésének eredménye. A perifériás vasodilatatio következtében megnövekedett splanchnicus inflow emelkedett szívoutputtal járó hyperdynamiás keringést hoz létre. E stellatus sejtek kontraktilis myofibroblastokká alakulhatnak, amelyeknek a fibrogenesisben lehet fő szerepük. A vasodilatatio feltehetően a vasodilatativ és vasospasticus tényezők egyensúlymegbomlásának következménye. A fokozott kollagén felszaporodást és a regenerációs göbök okozta megnehezített postsinusoidalis átfolyást kompenzálják a létrejövő portosystémás, intrahepatikus, intrapulmonalis shuntök. Ezek kialakulásának patomechanizmusa még nem tisztázott és a portális nyomásnövekedés kompenzációja csak részleges.

A varixvérzéshez vezető mechanizmusok ugyancsak nem tisztázottak. A rizikó nő a máj állapotának romlásával, a varix méretével és élénk vörös folt megjelenésével a nyelőcsővarixon. A normális 5–7-ről legalább 12 Hgmm-re emelkedik a portális nyomás. Nyelőcsővarixos betegek egyharmada vérzik és az első vérzés mortalitása kb. 50%. A betegek több mint felénél újravérzés lép fel. Szerzők ismertetik az acut vérzés kezelésének algoritmusát, amelynek alapja az endoscopia. Szükség esetén ezt meg kell hogy előzze a beteg keringési és légzési statusának rendezése, az aspiratio, az encephalopathiás tünetek megelőzése. Gyakran van szükség endotrachealis intubatióra, centralis vénás nyomásmérésre (ideális a 0–5 Hgmm közötti jobb pitvari nyomás fenntartása), mivel a folyadékkal való túltöltés ismételt vérzéshez vezethet. Az endoscopos terápia aktív vérzésnél még mindig a szklerotizáló anyagok injektálása, de nem vérző varixok esetén a varixok gumigyűrű-ligatúrája kerül előtérbe. Az előbbi szövődményei ugyanis gyakoribbak. A ligatúránál utóbbi években lehetővé vált endoscopon keresztül több gumigyűrű felhelyezése is a varixokra, ezért az ismételt tubuslevezetések okozta komplikációk elkerülhetők.

Az acut vérzés gyógyszeres kezelése somatostatinnal, vagy annak analógjával (octreotide), vagy szintetikus vasopressin analóggal (terlipressin) történhet, amelyek kombinálhatók nitroglicerinnel. Az optimális dózis meghatározásához és a korai kezelés túlélésre gyakorolt hatásának vizsgálatához további tanulmányok szükségesek. Ha endoscopia nem végezhető, adásuk feltétlenül indokolt. Végleges megoldást azonban az endoscopos kezelés jelent, amelyet ha ismételt vérzés követ, újra szükségesek lehetnek a fenti gyógyszerek.

A Sengstaken–Blackmore- vagy Minnesota *(hazánkban még Linton – ref.)* ballontamponád életmentő lehet megfelelően tapasztalt személyzet mellett. Ugyanis tapasztalatlan ellátásnál 6–20% lehet a beavatkozás mortalitása (aspiratio és nyelőcsőperforatio). Csak a gyomorballont szabad felfújni 300 ml-re, állandó húzás alatt tartani, 4–6 óránként 30 percre felengedni és ha még van vérzés, akkor is csak maximum 12 órán át fenntartani. Az említett 50%-os ismételt vérzés miatt mielőbbi endoscopos kezelés javasolt.

Acut vérzésnél az invazív radiológiai módszerrel felhelyezhető transzjuguláris intrahepatikus portosystemás stent shunt (TIPPS) 8 éve került bevezetésre. A betegek 10–20%-a ugyanis nem reagál az endoscopos kezelésre. Amennyiben egy kórházi bennfekvés alatt még két endoscopos kezelést is vérzés követ, korábban shuntműtét, jelenleg TIPSS javasolt. Gyomorvarixok (főként hiatus her-

niában vagy a kisgörbület mentén) endoscoposan kevéssé eradikálhatók, tehát itt is javasolt a TIPSS. A 8–12 mm-es metál shunt felhelyezése a műtétnél jóval kisebb beavatkozás és szövődményei is ritkábbak. Hátránya, hogy 20%-ban encephalopathia és fokozatosan kialakuló shuntelzáródás jön létre. A portocavalis acut shuntműtét vagy az oesophagustranssectio mortalitása nagy. Ha TIPSS technikai okok miatt nem sikerül (5–10%), mégis szóba jönnek. Thrombin vagy szövetragasztó endoscopos injectálása gyomorvarixokba még további lehetőség, értékelése további tanulmányokat igényel. Portalis gastropathia miatti diffúz vérzések gyógyszeres kezelésre általában jól reagálnak.

Az ismételt vérzések megelőzése endoscopos kezeléssel a leghatásosabb. A sclerotherapia helyét a gumigyűrű-ligatúra fogja átvenni. 1–2 hetenkénti kezelés szükséges, amíg a varixok el nem tűnnek. Időszakos endoscopos ellenőrzés szükséges. Ha a kezelésre nincs megfelelő reakció, TIPSS vagy műtét jön szóba. A gyógyszeres kezelés alapja a nem szelektív bétablockolók portális nyomást csökkentő hatása. Propranolol a rutin szer, de előtérbe kerül a nadolol, amely naponta egyszer szedhető és nem a májban metabolizálódik. 13 randomizált tanulmány bizonyította, hogy a bétablockoló kezelés 40%-kal csökkenti az ismételt vérzést és 20%-kal a mortalitást. A portális nyomás csökkenése sajnos nem ellenőrizhető (alkohol abstinentia esetén spontán is csökkenhet 20%-kal), ezért a nyugalmi pulzusszám 20%-os csökkenését tartják megfelelőnek. Nitrátok (isosorbit mono-nitrát) hatása hasonlóan jónak tűnik az utóbbi időben közöltek alapján, sőt a két szer kombinációját egyesek egyenrangúnak tartják a sclerotherapia hatásával. TIPSS és shuntműtét nem befolyásolja jelentősen a mortalitást a fenti kezelésekkel összevetve. A májtranszplantáció mérlegelendő májelégtelenséghez, varixvérzéshez vezető, előrehaladott cirrhosisban.

A varixvérzés elsődleges profilaxisa valamennyi cirrhotikus beteg (a betegségtől függő) 1–2 éves endoscopos ellenőrzésével lehetséges. Ha varixok megjelennek, az endoscopos kép alapján magas vagy alacsony vérzési rizikó jeleit lehet megállapítani. Magas rizikónál kezelés, alacsonynál ellenőrzés javasolt. A gyógyszeres kezelésben béta-blockolók és nitrátok kombinációja lehet optimális. Egyéb portális nyomást csökkentő gyógyszerek (alfa-adrenerg antagonisták, endothelin antagonisták, vasodilatator béta-blockolók és diureticumok) hatása a primer prevencióra még nem kellőképpen alátámasztott. 19 tanulmány vizsgálta a profilaktikus endoscopos sclerotherapia hatását, és az eredmények elég heterogének. A legnagyobb tanulmányban a sclerotherapia csoportban nagyobb a mortalitás. Propranollal való kombináció javítja az eredményeket. A gumigyűrű-ligatúra preventív profilaktikus hatásáról még nem születtek kielégítő tanulmányok. Így jelenleg a nagy rizikójú, de még nem vérzett varixoknál nem szelektív béta-blockolók vagy (ha nem adhatók) nitrátok javasoltak mint nyelőcsővarix-vérzés rizikóját csökkentő gyógyszerek.

Székely György dr.

Refrakter hydrothorax primer biliáris cirrhosisban. Transzjuguláris intrahepatikus portoszisztémás sztentshunt beültetés utáni sikeres terápia. Nolte, W. és mtsai (Abt. Gastroenterologie und Endokrinologie, Abt. Kardiologie und Pulmonologie, Klinik f. Transplantationschirurgie und Psychiatrische Klinik, Georg-August-Universität Göttingen, sowie Med. Klinik I, Städtische Kliniken, Kassel, Németország): Dtsch. med. Wschr., 1997, *122*, 1275.

Hepatikus hydrothoraxban a folyadékgyülem rendszerint féloldali, mégpedig mai felfogás szerint azért keletkezik jobb oldalon, mert az ascites az abdominothoracalis nyomásgradiensnek megfelelően az apró rekeszréseken át a mellüregbe jut. Májcirrhosisos betegek 6%-ában rendszerint kimutatható. Eredményes diuretikus, diétás kezelés elég ritka, ismételt thoracocentesisek ellenére gyakori a recidíva. A szerzők 55 éves nőbetegük kórlefolyását ismertetik, akinél terápiarefrakter hydrothorax miatt *transzjuguláris intrahepatikus portoszisztémás sztentshunt (TIPPS)* beültetésre került sor.

A betegnél 18 évvel ezelőtt nem gennyes chr.-destruáló cholangitist állapítottak meg és jelenlegi felvétele előtt négy évvel ascites keletkezett, muscularis dystrophia és osteoporosis tüneteivel. Időközben többször kellett vérző oesophagus és fundusvarixok miatt szklerotizálni. Két év múlva inzulindependens diabetes mellitust állapítottak meg. A thoracocentesisek nem hozták meg a kívánt eredményt és diuretikumok ellenére állapota fokozatosan rosszabbodott. A részletes klinikai, laboratóriumi és radiológiai vizsgálatok pr. biliaris cirrhosist igazoltak, mérsékelt ascitessel és terápia-refrakter jobb oldali hydrothoraxszal. Thoracocentesisekre mind sűrűbben került sor és a diureticumok is hatástalanok voltak, időközben hepatikus encephalopathia alakult ki, ami szerencsére reverzíbilisnek bizonyult. A felmerült májtranszplantációba a beteg beleegyezett, de áthidaló megoldásként TIPPS implantációra került sor, melynek során Palmaz–Schatz-sztentet ültettek be, melynek során a portoszisztémás nyomásgradiens 32 Hgmm-ről 6 Hgmm-re csökkent. Hét nappal a beavatkozás után a sztent cranialis irányba elmozdult, amit időben felismertek és újabb sztent-beültetéssel korrigáltak. A beteg állapota észrevehetően javult, további mellkascsapolásokra nem volt szükség és három héttel az implantáció után hazaengedték. Újabb hat hét elteltével a kisfokú hydrothorax diuretikus kezelésre teljesen eltűnt és ascitest sem lehetett kimutatni. Kilenc hónap múlva végzett kontroll rtg-nel mellűri folyadékgyülemet nem találtak. A májfunkciók nem változtak.

A diuretikum-refrakter hydrothoraxot ezelőtt a következőképpen kezelték. 1. Kémiai pleurodézis tetracyclinekkel, aminek következtében a pleuralemezek összetapadnak. 2. Pleurectomia és diphragmavarrat. 3. Peritonealis-venosus shunt. Sajnos mindegyik csalódást keltett, de a 2. és 3., valamint az 1. és 2. kombinálásával gyakran javulást tapasztaltak. Ezzel szemben a TIPPS valódi terápiás alternatíva, mégpedig több szempontból. 1. A beavatkozás nem sebészeti jellegű, súlyos szövődmények 1–2%-ban fordulnak elő. 2. A beavatkozás 70%-ban sikeres, hiszen a v. portae nyomása lényegesen csökken az ascites termelődésével együtt, megszűnik a transdiaphragmaticus folyadékmigráció. 3. A hepatovenosus nyomásgradiens csökkentésével együtt hatásos

profilaktikum a varixvérzések megakadályozásában, ami az ismertetett esetben is lényeges volt, mivel az anamnesis szerint 12-szer szorult a beteg szklerotizációra és háromszor volt súlyos varixvérzése. Nem szabad elfelejtkezni viszont arról, hogy korai shuntelégtelenség a sztent elmozdulása következtében akár az esetek felében is előfordulhat, ami gyakori ellenőrzéssel megelőzhető és éppen ezért ezután már sikeresen kezelhető. Amint az a kazuisztikából kiderül, a második sztent beültetése sikeres volt. A végső megoldás természetesen a májátültetés, aminek az egyéves túlélése 85–90%. Végeredményben áthidaló megoldásról van szó, ami, ahogy azt az esetismetetés igazolja, sikeres volt.

Bán András dr.

Alkoholt nem fogyasztók „alkoholos" májkárosodása. Nem alkoholos zsírmájhepatitis. Dancygier, H. (Medizinische Klinik II. Starkenburgring 66. 630690 Offenbach/Main, NSZK): Deutsch. Med. Wschr., 1997, *122,* 1183.

A nem alkoholos zsírmájhepatitisre jellemző a májkárosodás (nekrózis, zsír), gyulladásos infiltráció (neutrofil granulocyta, monocyta) és a különböző fokú fibrosis. A szövettan alapján nem különíthető el az alkoholos zsírmájhepatitistől. Talán a nem alkoholos formában a zsírosodás kifejezettebb, a sejtkárosodás (nekrózis, puffadás) enyhébb, a Mallory-test ritkább, és egyenletesen oszlik el (az alkoholos eredetűben centralis), a fibrosis itt inkább periportalisan kezdődik, míg az alkoholosnál perivenularis.

Előfordulása ismeretlen eredetű serum transaminase emelkedettségben 20%. Kanadai adat szerint a májbetegségek 11%-ának oka. Főleg középkorú, kövér, diabeteses nők betegsége, de előfordul hyperlipidaemiában, jejunoilealis bypass után, parenteralis táplálás következményeként. Okozhatják gyógyszerek (amiodaron, nifedipin, ösztrogén, corticosteroid) és lehet idiopatikus. A máj közepesen nagyobb, puha tapintatú. Szemben az alkoholos eredetűvel, itt a GPT magasabb, mint a GOT, de a GPT emelkedettség 100 E alatti. A GGT és alk. foszfatáz aktivitás alig nő. Enyhe enzimemelkedettség mellett is a fibrózis súlyos lehet, az állapot súlyossága csak biopsiával dönthető el. A betegek többségében a zsírmájhepatitis nem progrediál, a cirrhosisba átmenet ritka. Enyhe esetben kezelést nem igényel. Cukorbetegekben a diabetes jó beállítása, kövéreknél a fokozatos fogyókúra, gyógyszeres eredet esetén a gyógyszer elhagyása szükséges. Talán az Ursofalk-kezelés (13–15 mg/kg) hatásos.

Ibrányi Endre dr.

A hidroklór-fluorokarbonok, a légköri ózont nem károsító klórfluorokarbon vegyületek által indukált májbetegség. Hoet, P., Graf, M. L. M., Bourdi, M. és mtsai (Faculty of Medicine, Catholic University of Louvain): Lancet, 1997, *350,* 556.

Az 1990-es Montreali Egyezmény óta a légköri ózon mennyiségét drasztikusan csökkentő klórfluorokarbon (CFC) vegyületek gyártása csökken, és a környezetbarát hidroklór-fluorokarbon (HCFC) vegyületek irányában fokozott érdeklődés tapasztalható. A jövőben a HCFC vegyületek mind a háztartásokban, mind a munkahelyeken átveszik a CFC szerepét. A HCFC-k experimentális körülmények között – krónikus alkalmazás esetén – toxikus jellegű májkárosodást, továbbá zsír- és szénhidrátanyagcsere-zavart idéznek elő. Ennek a vegyületcsoportnak egyik tagja, a HCFC 123 máj, here és hasnyálmirigy eredetű karcinóma kialakulásáért lehet felelős.

A közlemény szerzői 8 akut hepatitises beteg esetét ismertetik. A sárgasággal kísért heveny májgyulladások hátterében a munkahelyi légkondicionáló rendszerben alkalmazott HCFC 123 és 124 etiológiai szerepe volt igazolható. Mindegyik hepatitises beteg maradandó károsodás nélkül gyógyult, és kronicitásra utaló jel egyik esetben sem volt észlelhető. A szövettani jellegzetességek közül kiemelendő: a lobulus 3. zónáját érintő hepatocelluláris koagulációs nekrózis, a dominálóan perivenuláris lokalizációjú intrahepatikus koleszt ázis és a portális mezők eozinofil-limfocitás beszűrődése. A nem károsodott hepatocitákban trifluoroecetsav és trifluoroacetilált fehérjék voltak kimutathatók immunhisztokémiai módszerrel. A halotán hepatitisben megbetegedettek egy részének szérumában a máj mikroszomális enzimrendszerének fehérjéi (a P58 és citokróm P450 2E1) ellen irányuló autoantitestek igazolhatók. A HCFC vegyületek által okozott akut hepatitises betegek többségében (5/6 betegben) szintén detektálható volt vagy P58, vagy P450 2E1 elleni autoantitest jelenléte.

A HCFC 123 és 124 a kémiai struktúra tekintetében nagyon hasonlít a halotánhoz és a máj mikroszomális enzimrendszerében történő oxidatív metabolizmusuk is lényegében azonos. Az oxidáció eredményeként reaktív trifluooracil halogén közti vegyületek képződnek, amelyek vízzel reagálva trifluoroecetsav, továbbá a hepatocitákban neoantigénként viselkedő trifluoroacetilált fehérjék képződéséhez vezethet. A hepatikus neoantigének keletkezése és ezek által kiváltott autoimmun válasz – amelynek jelei a hepatocitákban igazolható trifluoroacetilált fehérjék, a máj eozinofil-limfocitás infiltrációja és a szérum mikroszomális autoantitestek –, továbbá a trifluoroecetsav és trifluoroacetilált fehérjék közvetlen toxikus hatása magyarázhatja a súlyos, az expozíciónak kitett személyek többségében kialakuló, de reverzíbilis májkárosodást. Mivel a HCFC 123 és 124 éves termelése jelenleg is már több kilotonnányira tehető és széles körű elterjedésük a közeljövőben várható, ezért a heveny hepatitisek differenciáldiagnosztikájában helye van a hepatotoxikus HCFC vegyületeknek is.

[Ref.: A halotán széleskörűen alkalmazott anaestheticum már több mint 40 éve. Metabolizációja a máj mikroszomális enzimrendszerében oxidatív és reduktív úton is történhet. Alapvetően kétféle májkárosodás figyelhető meg a halotánnal altatott betegekben. A reduktív úton keletkező szabad gyökök okozzák az esetek 20%-ában észlelt átmeneti, mérsékelt transzaminázemelkedést, míg a mikroszomális oxidáció során kialakuló trifluoroecetsav és a trifluoroacetilált mikroszomális májfehérjék valószínűleg neoantigénként szerepelve felelősek az irodalomban ismert halotán hepatitis kialakulásáért. A halotán hepatitis diagnosztikájában nélkülözhetetlen a trifluoroacetilált proteinek (májban és a szérumban) és a módosult mikroszomális májfehérjék ellen

irányuló szérum autoantitestek (P58 és citokróm P450 2E1 autoantitestek) kimutatása. Az alapvető különbség a HCFC vegyületek és a halotán által indukált heveny májkárosodás között, hogy míg az előbbi esetben egy benignus lefolyású, a krónikus expozíciónak kitett személyek többségében kialakuló heveny hepatitisről van szó, addig a halotán hepatitis már az első alkalmazását követően letális kimenetelű hepatitist okozhat. A halotán hepatitis esetében igen nagy jelentősége van az egyéni érzékenységnek és immun-allergiás mechanizmusoknak, amelyek hiperakut lefolyású májelégtelenséghez vezetnek. A HCFC-k esetén dózisfüggő, elsősorban toxikus - részben autoimmun – károsodás áll a spontán gyógyuló hepatitisek hátterében. Mind a halotán hepatitis, mind a HCFC által indukált hepatitisek esetén a máj mikroszomális fehérjék elleni autoantitestek és trifluoroacetilált fehérjék kimutatása diagnosztikai jelentőségű.]

Csepregi Antal dr.

Iatrogén ártalmak

Fenfluramin és dexfenfluramin okozta agyi serotonin neurotoxicitás és primaer pulmonalis hypertonia. McCann, U. D., Seiden, L. S., Rubin, L. J. és mtsa (Unit on Anxiety Disorders, Biological Psychiatry Branch, National Institute of Mental Healt, Bethesda, USA): JAMA, 1997, *278*, 666.

A Food and Drug Administration jóváhagyása óta a fenfluramint és dexfenfluramint széles körben alkalmazzák elhízottak testsúlycsökkentésére. Számos klinikai megfigyelés és állatkísérlet alapján azonban felmerült ezen gyógyszercsoport agyi serotonin neurotoxicitást (preterminális axonkárosodást) és primaer pulmonalis hypertoniát (PPH) okozó mellékhatása. A közlemény célja az irodalmi adatok áttekintése volt a MEDLINE adatbázisa alapján; 1966 áprilisától napjainkig 71 neurotoxicitással foglalkozó és 19 PPH-t tanulmányozó publikáció eredményei kerültek összegzésre.

A fenfluraminok neurotoxicitásával kapcsolatos első megfigyelések a 70-es évekből származnak; ekkor észlelték, hogy patkányokban a fenfluramin 15–27 mg/kg dózisú egyetlen adagja hatására 2 hetet meghaladó ideig alacsonyabbá vált az agy serotonintartalma, és az idegvégződések serotoninra érzékeny végkészülékei megkevesbedtek. A 80-as években azonban olyan közlemények is napvilágot láttak, melyek ártalmatlannak találták a szert; valószínű, hogy a vizsgálómódszerek változó érzékenysége magyarázhatja az eltérő eredményeket. A későbbiekben számos speciesen, pl. majmokon, egéren és tengerimalacon is sikerült kimutatni a serotoninerg axon ablatiót és az is világossá vált, hogy a káros hatás tartósan fennmarad. Rágcsálókban valamelyes mértékű axonregeneráció végbement a károsodást hetekkel-hónapokkal követően, de inkább csak a kisebb gyógyszeradagok adásakor. A humán vonatkozások tekintetében csak közvetett adatok alapján lehet következtetéseket levonni. Az alkalmazott gyógyszeradagok megfelelnek az állatkísérletekben adagoltaknak, az adagolás gyakorisága és módja szintén. Felvethető, vajon különbözik-e a szer metabolizmusa az emberekben – erre vonatkozó kutatási eredmény jelenleg nincsen. A serotoninerg rendszer a cognitiv funkciókban, memóriában játszik szerepet, továbbá befolyásolja a hangulatot, szorongást, agressziót, alvást, fájdalmat és a neuroendocrinalis mechanizmusokat. Nem áll azonban rendelkezésre olyan széles körű prospektív vizsgálati eredmény, amelynek az alapján következtetni lehetne a világon mintegy 50 millió fenfluramint szedő egyén mentális állapotváltozására.

Az anorexiás szerek és a PPH kapcsolatának lehetősége akkor vetődött fel, amikor az 1960-as években az aminorex fumarat alkalmazása elterjedtté vált Nyugat-Európában. Ennek a szernek a forgalomból való kivonását követően a PPH előfordulása megcsappant, majd ismét gyakoribbá vált az amphetaminszerű vegyületek és serotonin uptake gátlók bevezetésekor. A legtöbb eset a szer elhagyását követően irreverzíbilisnek bizonyult, csak a betegek kisebb hányadának javult az állapota. Ezen előzmények hatására végezték azt a nemzetközi multicentrikus vizsgálatot, ahol anorexiás szert (90%-ban dexfenfluramint és fenfluramint) szedő betegek közül 95-ben észleltek PPH-t. Azt találták, hogy mintegy 10-szeresére nő a betegség bekövetkeztének az esélye a gyógyszerszedést követően, ill. a rizikófokozódás 20-szorosára növekszik 3 hónapnál hosszabb anorexiás kezelés mellett. Bár kevés volt az egy évnél is hosszabban kezeltek száma. Itt óriási, kb. 42-szeres az esély PPH kialakulására.

A betegség patomechanizmusa nem tisztázott. Felvetették a káliumcsatornák gyógyszer okozta gátlását patkányok tüdőartériáinak simaizom-sejtjeiben, ami vasoconstrictióhoz vezethet kövekezményes érfalhyperplasiával és a remodeling beindulásával. Az sem zárható ki, hogy a serotonin, mely erélyes pulmonalis vasoconstrictor a tüdő ereiben, nem metabolizálódna megfelelően az anorexiás szerek jelenlétében.

Tekintettel arra, hogy az obesitas az USA-ban igen elterjedt, indokolt hatékony, biztonságos anorexiás szer kutatása. A PPH vonatkozásában kellő adat áll rendelkezésre annak bizonyítására, hogy a fenfluraminok jelentősen növelik a nem gyógyítható tüdőartéria-megbetegedés esélyét. Bár e szerek humán neurotoxicitása teljes mértékben nem tisztázott és szintén nem ismeretesek ennek funkcionális következményei, jogosan merül fel a kérdés, vajon megéri-e a gyógyszer által nyújtott előny ezeknek a veszélyeknek a vállalását.

[Ref.: 1997 őszén a gyártó cég világszerte, így hazánkban is kivonta a forgalomból a dexfenfluramint és a fenfluramint (előbbit hazánkban Isolipan néven forgalmazták) egy másfajta mellékhatás, valvulopathiát indukáló hatás gyanúja miatt.]

Haris Ágnes dr.

Fatális pulmonalis hypertonia, mely fenfluramin és phentermin rövid idejű használatához társult. Mark, E. J. és mtsai (Dept. of Pathology, Massachusetts General Hospital, 55 Fruit St., Warren Bldg. 219, Boston, MA 02114–2696, USA): N. Engl. J. Med., 1997, *337*, 602.

Az elhízás veszélyeinek elhárítása érdekében alakult ki az ellene irányuló stratégia, amelynek egyik eszköze a gyógyszeres testsúlycsökkentés (fenfluramin v. fenfluramin + phentermin).

Pulmonalis hypertensio ismert okokból alakulhat ki: obstruktív v.

interstitialis fibrotizáló tüdőbetegségek miatt, thrombemboliás eredetű pulmonalis hypertensio, vénás eredetű pulmonalis hypertensio, szívelégtelenség v. venoocclusiv betegség miatt – amely szekunder módon vezet artériás hypertoniára és haemosiderosisra – kollagén betegségekből eredő tünetként (scleroderma) előfordul, végül a primer pulmonalis hypertoniában előforduló plexogen arteriopathia következtében felléphet.

A legtöbb primer pulmonalis hypertoniás beteg fiatal nő és a progresszió sajnos gyors. Ismert kiváltó okai: cirrhosis, AIDS és némely étvágycsökkentő gyógyszer.

Epidemiológiai felmérés igazolta az aminorex ilyen hatását, és újabban figyeltek fel a fenfluramin és dexfenfluramin használat hasonló következményeire is. A szerzők egy eset kapcsán mutatják be ennek a szernek a veszélyességét. Az eset egy 29 éves nő, aki 23 napon át szedett egy kombinációt és 8 hónap múlva plexogén pulmonalis hypertonia miatt meghalt. Gyógyszeradagok: fenfluramin (Pondimin) 3 × 10 mg/die, phentermin (Ionamin) 15 mg reggel.

Az egyébként egészséges, nem dohányzó fiatal nő szívdobogásérzésről és fulladásról kezdett panaszkodni a gyógyszerszedés kapcsán. 5 hónap múlva már nagyvérköri keringési elégtelensége és a j. szívfél terhelés kardiológiai, EKG stb. jelei voltak megállapíthatók. Pulmonalis embolizáció perfúziós és ventilációs scintigr.-val nem volt bizonyítható. A pulmonalis arteriográfia alacsony percvolumen szindrómára, magas art. pulmonalis nyomásra utalt.

Szisztémás vizsgálatokkal kizárták a pulmonalis hypertonia egyéb okait. O_2-belégzés tüneteit javította, nitrogénoxid nem, majd epoprostenolt kapott infúzióban syncopék fellépése miatt. – Mindaddig kielégítő állapotban volt, míg láza nem jelentkezett. Neg. bakteriológiai lelet ellenére antibiotikum adásra láztalan lett; az ismétlődő, pleuralgiás fájdalmakkal kísért lázas állapotok kapcsán szívelégtelenségben hunyt el.

A boncolásnál a congestiv megjelenésű tüdők súlya a normális kétszerese volt. A szív súlya szintén lényegesen nagyobb volt a megfelelőnél, jelentős, a standardok szerint mérve kétszeres falvastagsággal járó jobb kamrai hypertrophiával.

Az art. pulmonalis vaskosabb volt az aortánál. Arterioscleroticus jelek egyikben sem voltak megfigyelhetők.

Histopathologiai lelet: congestio, kiterjedt alveolaris és interstitialis oedema, media- és intimaproliferáció, plexiform arteriopathia, dilatatív laesiók, néhol nekrotizáló arteritis a fal fibrinoid elhalásával, regionálisan előforduló acut haemorrhagia. A lelet plexogen pulmonalis hypertoniának, ennek is 4-es fokozatának volt megfelelő szövettanilag. Neuroendocrin sejtszaporulat (ovális sejtek) volt megfigyelhető a bronchialis epithelium bazális membránján.

Bronchiolitis, bronchopneumonia, hemosiderosis, thrombembolia nem volt megfigyelhető, és polarizációs mikroszkóppal kettős töréssel jellemezhető anyag sem a kiserekben. Az összes többi szerv egészséges volt.

Plexogen arteriopathiát és pulmonalis hypertonia jellemző tüneteit figyelték meg az 1960-as és 1970-es években elhunyt betegekben, akik előzőleg aminorex étvágycsökkentőt szedtek. A plexogen és angiomatoid laesio különböztette meg az eseteket a pulmonalis hypertonia szokásos formájától. – Ismertetik a plexogen arteriopathia fázisait.

Az eddig 2‰-re becsült expozíciós rizikó (aminorex) jelenleg 20×-osnak látszik. A manifesztáció latenciaideje az alkalmazott dózistól függ, de néha aránytalanság van a csekély adag és a pulmonalis hypertonia mértéke között. A primer pulmonalis hypertoniának vannak familiáris esetei is, pl. az adott gyógyszer vonatkozásában is előfordult. Tárgyalják a relatív kockázatot irodalmi áttekintés alapján az aminorex és a dexfenfluramin vonatkozásában.

Reverzibilitás: az intima és media proliferáció potenciálisan reverzíbilis. A nekrotizáló arteritis és a plexogen arteriopathia valószínűleg nem, de többnyire csak a kiserek egy része mutat ilyen elváltozásokat. A felnőttek idiopathiás plexogén arteriopathiája és ugyanez a gyerekek congenitalis szívbetegségéhez társulóan többnyire rossz prognózist jelent és irreverzíbilis. Aminorex okozta esetekben ez néha reverzíbilisnek bizonyulhat.

Felmérések szerint az exponáltak fele meghalt; ezeknek az átlagos túlélése 3,5 év volt az első klinikai diagnózist követően és a halálok jobb kamra elégtelenség volt. A túlélők felében regrediált a pulm. hypertonia.

A fenfluramin és a phentermin kémiailag az amphetamin rokonai, hasonlítanak az aminorexhez. A fenfluramin eltérő hatása az amphetaminétól, hogy deprimálja a kp.-i idegrendszert. A fenfluramin hatása a serotonin anyagcserén át érvényesül. Mivel carcinoid syndromában is endocardium és intima proliferáció van, nem meglepő a gyógyszer ilyen mellékhatása sem. Némely pulmonalis endocrin sejt száma plexogen arteriopathiában szaporodik, így a gastrin-releasing peptid termelőé is, míg a pulmonalis hypertonia más eseteiben nem.

Az itt közölt eset több fontos összefüggést példáz: irreverzíbilis volt – plexogen arteriopathia is volt az intima és media proliferáció mellett; a betegség súlyos volt – a plexogen arteriopathia halmozottan fordult elő a metszetszámok arányában az idiopathiás pulmonalis hypertoniában észlelthez képest; részben korábbi kezdetre utaltak az elváltozások, részben átmenetiek voltak, utalva a több hónapos kezdetre; részben acutak voltak, utalva a terminális rosszabbodásra. A j. szívfél hypertrophia és a cor pulmonale bizonyította a pulmonalis hypertoniát.

A súlyos és klasszikus plexogen pulmonalis arteriopathia olyan anorectogent szedőben nyert bizonyítást, aki csak 23 napig szedett gyógyszert. Jóllehet nem tudni, hogy a gyógyszerszedés előtt volt-e pulmonalis hypertonia, a szövettani elváltozások „kora" megfelelt a betegség kialakulásának. A beteg végül is cor pulmonálében és necrot. arteritisben halt meg, tüdőoedema tüneteivel.

Horváth Tünde dr.

A szívbillentyű-megbetegedés összefüggése fenfluramin–fentermin szedésével. Conolly, H. M. és mtsai (Mayo Clinic, 200 First St. Sw., Rochester, MN 55905, USA): N. Engl. J. Med., 1997, *337*, 581.

A fenfluramin és a fentermin ismert étvágycsökkentők az Egyesült Államokban. Kombinációjuk természetszerűleg hatékonyabb, mint a külön adagolt készítmények, és így kevesebb hatóanyag alkalmazásával a mellékhatások is csökkennek. Ugyanakkor

egyes közlemények arról számolnak be, hogy mind a fenfluramin, mind a fentermin monoterápia kapcsán megnövekedhet a pulmonalis hipertenzió kockázata, ha a beteg 3 hónapon túl is nagy adagban kapja e gyógyszereket. A tüdőköri vérnyomás-növekedés a szerotonin vazokonstriktor hatásán keresztül vagy a tüdőerek simaizommembránjának változó depolarizációja folytán alakulhat ki. Noha a kombinációhoz az FDA nem járult hozzá, 1996-ban a fenfluramin és fentermin előiratok száma meghaladta a 8 milliót.

Korábban már jelentek meg közlemények arról, hogy a szerotoninszerű gyógyszerek, mint a metiszergid és az ergotamin, a szerotoninszint megemelésével a szívbillentyűk carcinoid megbetegedését okozhatják. Minthogy anorektikumok szedése kapcsán ilyen vizsgálatról nem értesültek, 24 szívbillentyű-megbetegedésben szenvedő nőbeteget, akik előzőleg fenfluramin–fentermin kezelést kaptak, vizsgálat alá vontak. A betegek többsége az étvágycsökkentők szedése előtt semmiféle gyógyszert nem szedett és kardiovaszkuláris státusuk normális volt. A fenterminből többnyire 30 mg-ot, a fenfluraminból pedig 40–60 mg-ot kaptak naponta, több hónapon keresztül (átlagban 1 évig).

A vizsgálati eredményeket jól szemléltetik az egyik beteg kóradatai: 30,5 testtömegindexű, 44 éves asszony 2 évvel korábbi echokardiográfiás vizsgálata szívbillentyűit rendben találta. A kezdeti, napi 60 mg fenfluramin és 30 mg fentermint fokozatosan 220 mg, ill. 60 mg-ra növelték. A 12 havi kezelés után diszpnoét észleltek. Az echokardiográfia megvastagodott, háromlevélkéjűvé (trileaflet), szakadozott szélű aortabillentyűt talált és mérsékelt regurgitációt. Szívkatéterezéssel mérve a tüdőartéria szisztolés nyomása 75 Hgmm volt. A fenfluramin–fentermin kezelést megszüntették.

A fenfluramin szimpatomimetikus amin, amelynek anorexigen hatása van a szerotonin mediálta idegpályákon át az agyban. A fenfluramin elősegíti a szerotonin gyors felszabadulását és gátolja a visszaszívódását; receptor-agonista hatású lehet, ezért a szerotonin hajlamosabb a metabolizmusra és a szétesésre. A d-izomerje, a dexfenfluramin viszonylag szelektíven jelenik meg a központi szerotoninerg rendszerben. A fentermin noradrenerg ágens.

A malignus carcinoid szindrómában szenvedő betegeknek magas a cirkuláló szerotoninszintjük. A carcinoid szindrómás betegek billentyűkárosodásának mechanizmusa még nehezen determinálható, de úgy gondolják, hogy azt a szerotonin mediálja, ezért az ilyen betegek cirkuláló szerotoninszintje magasabb, mint egészséges szívű társaiké. A jobb oldali billentyű megbetegedésének a hajlama valószínűleg a szerotoninban gazdag vérhez kapcsolódik, ami a májból egyenesen a jobb pitvarba érkezik. A fentermin interferál a szerotonin tüdőclearance-ével, ami magyarázhatja a primer tüdőköri hipertenziót. Habár a szerotoninszintet nem mérték, azt posztulálják, hogy a fenfluramin–fentermin kombináció megemelheti a cirkuláló szerotonin koncentrációját, ill. hatékonyságát a billentyűkárosodásoknál; éppúgy, mint a karcinoid szindrómás betegeknél, vagy az ergot-preparátumokat szedőkön. Ugyanakkor a lejátszódó folyamatok pontos leírása még nem ismert.

A betegeket folyamatosan kezelték, de nem vetették alá invazív és intervenciós procedúráknak. Következésképpen sem direkt megfigyelést, sem hisztopatológiai értékelést nem végeztek a betegek többségén. Kontrollcsoport vagy esetkontroll tanulmány hiányában definitív kijelentéseket a billentyűsérülés és a fenfluramin–fentermin terápia összefüggésének fennállásáról nem lehet tenni. Ugyanakkor a klinikailag szignifikáns bal oldali regurgitáló szívbillentyű-megbetegedés megjelenése az 50 évesnél fiatalabb korúak között ritka. Ilyenformán a billentyűregurgitáció és a fenfluramin–fentermin kezelés összefüggésének nincs valószínűsége.

Ezeknek az eseteknek fel kellene keltenie a figyelmet, hogy az étvágycsökkentők jelentős szepet játszhatnak a szívbillentyű-megbetegedések létrejöttében. A billentyűkárosodás mechanizmusa és az összefüggés mértéke még nincs meghatározva. A fenfluramin–fentermin terápiára kiválasztottakat azonban informálni kellene ezekről a lehetséges súlyos mellékhatásokról, beleértve a kisvérköri hipertenziót és a szívbillentyű-károsodást is.

Makay Sándor dr.

A polirezisztens Mycobacterium tuberkulózis (W1 törzs) fertőzés terjedése. A területi járvány szennyezett bronchoscop által történt nosocomialis terjedése. Agerton, T. és mtsai, JAMA, 1997, *278*, 1073.

Az 1990-es években New York államból több polireziszens Mycobacterium tuberkulózis (MDR TB) által okozott – kórházban és börtönben előforduló, 80% feletti mortalitással járó – járványt közöltek, de a 7 antituberkulotikumra rezisztens W1 törzset (MDR TB W1) csak ritkán identifikálták.

E közleményben a szerzők retrospektíven vizsgálják az 1995-ben Dél-Carolinában észlelt, területen és nosocomalisan zajló, ujjlenyomatmódszerrel azonosított MDR TB W1 járvány jellemzőit.

A területi járvány 5 – közülük 2 HIV-pozitív, 1–1 immunocompromittált, illetve alkoholista, egymással szoros kontaktusban álló személyt érintett. A fertőző forrásnak bizonyuló beteg 1991-ben New Yorkban egy olyan kórházban feküdt, ahol MDR TB W1 járvány előfordult. A beteg 1993-ban Dél-Carolinába költözött, majd több hónapig tartó légzőszervi panaszok után, 1995 elején fedezték fel kétoldali kavernás fertőző tüdő-tbc-jét. Hat hónapos gátlószeres kezelés hatására fertőzőképessége megszűnt. A területi járvány további 4 betege antituberkulotikus kezelés ellenére meghalt: 1 MDR TB-ben, 3 egyéb okból.

Kórházi járvány: a területi járvány során felismert, majd MDR TB-ben meghalt betegnél, gátlószeres kezelés mellett romló klinikai állapot miatt bronchoscopia történt – 1995. április –, de egyéb betegség fennállása kizárható volt.

A kórházban 1995-ben további 3 beteg hörgőváladékából kórisméztek ujjlenyomatmódszerrel MDR TB W1-et, éspedig 2 esetet májusban, egyet pedig novemberben. Az első 2 betegnél csak oligobacillaris pozitivitás volt észlelhető, a mellkasban – tüdő, hörgőrendszer – tbc-re gyanús elváltozás nem volt, és a továbbiakban sem alakult ki. Az egyik beteg tuberkulin negatív maradt, a másikuknál azonban fertőzéses allergia alakult ki. A harmadik, 1995 novemberében felfedezett beteg MDR TB-ben meghalt.

A MDR TB W1 törzs halmozott előfordulása miatt a kórházban vizsgálat indult. Az anamnézis, a kórházi és járóbeteg-ellátás klinikai és laboratóriumi adatainak gondos retrospektív vizsgálata azt mutatta, hogy a 4 beteg egymással *soha* semmilyen közvetlen kontaktusban nem volt, a laboratóriumi szennyeződés lehetősége kizárható.

A bronchologiai vizsgálatokról vezetett adatok áttekintésekor kiderült, hogy először a területi járvány hospitalizált betegénél történt hörgőtükrözés, és a további 3 anyagvétel ezt követően 17 napon belül volt. A továbbiakban megállapították, hogy a bronchologiai vizsgálóeszközök mechanikus tisztítása, vegyszeres fertőtlenítése és tárolása *nem* az előírásoknak megfelelően történik. A pathogen ujjlenyomatmódszerrel történő identifikálása és az ezt követő oknyomozó munka alapján a szerzők elsőként bizonyították a *MDR TB W1 bronchoscopia alkalmával történt transmissióját*, amely 1 esetben gyors lefolyású halállal végződő pulmonalis tbc-t és 1 tuberkulin konverziót eredményezett, 1 vizsgált személy esetében a megfigyelési idő alatt következményt nem észleltek.

Károlyi Alice dr.

Hogyan szüntethető meg az ACE-gátló okozta köhögés? Robinson, D. és mtsai (Departments of Respiratory Medicine and Cardiology, Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, NSW 2030, Australia): Lancet, 1997, *350*, 3.

Az ACE-gátlók a legszélesebb indikációs körben alkalmazott cardiovascularis szerek. Antihypertensivumok, congestiv szívelégtelenségben vasodilatatorok, diabeteses nephropathiában renoprotectiv hatású szerek.

Az ACE-gátlók okozta köhögést először 1985-ben írták le. A betegek kb. 10%-a szenved a perzisztáló, száraz köhögéstől, amely ugyan nem életveszélyes, de gyakran intolerálható és a terápia megszakítását teszi szükségessé. A kezelés felfüggesztése után néhány nappal a mellékhatás spontán elmúlik.

Az ACE-gátló kiváltotta köhögés pontos patomechanizmusa máig ismeretlen. Az ACE az angiotensin I angiotensin II átalakulás katalizálása mellett gyulladáskeltő mediátorok (bradikinin, P-anyag, neurokinin A) degradatióját is okozza. Ezek az anyagok stimulálhatják a foszfolipáz A2-t, így a prosztaglandin szintézist. A bradikinin, illetve a prosztaglandin (PG) I2 és PG E2 a gyorsan adaptálódó mechanikai receptorok és a C-rost receptorok ingerületbe kerülését (a köhögési reflex afferens szára) válthatja ki.

Bradikinin antagonistákkal gátolható a köhögési reflex (a stressz receptorok bradikininérzékenysége csökken). Kromoglikát csökkenti a köhögés súlyosságát, nem szteroid gyulladáscsökkentők a prosztaglandin szintézis gátlásával csökkentik a köhögés gyakoriságát. A capsaicin köhögési reflex-vizsgálatok individuális szenzitivitást mutatnak, a mediátor koncentrációk függvényében. A kínai és afrikai populációkban magasabb a köhögés incidenciája, mint fehérekben. A Lancet hasábjain megjelent tanulmányban a picotamid tromboxan antagonista 9 betegből 8-ban teljes köhögésmentességet biztosított.

Mi az ajánlott, ha az ACE-gátló terápiát kísérő köhögés mellékhatást a beteg nem tolerálja? 1. Az ACE-gátló kezelést fel kell függeszteni, más terápiára pl. angiotensin II receptor antagonistára kell áttérni. 2. Tromboxan antagonista picotamid alkalmazásával a köhögés megszüntethető. Természetesen ahhoz, hogy a picotamid bevonulhasson a korszerű terápiába, szélesebb indikációs körben, nagyobb betegszámú vizsgálatokat kell még folytatni.

Együd Ferenc dr.

Methotrexat pneumonitis rheumatoid arthritises betegen. Clearkin, R. és mtsai (Department of Respiratory Medicine, Freeman Hospital, and Unit of Clinical Pharmacology, University of Newcastle upon Tyne, Newcastle, Egyesült Királyság): Postgrad. Med. J., 1997, *73*, 603.

A methotrexatot évek óta használják a rheumatoid arthritis gyógyításában, sőt, újabban egyre gyakrabban, mint második szert, 7,5–20 mg/hét adagban. E készítmény több komoly mellékhatással bírhat, pl. myelosuppressio, hepatotoxicitas, enteritis, nephro- és embryotoxicitas. Ugyanakkor az általa okozott pulmonalis szövődmények nem gyakoriak: ezek a myelosuppressio okozta másodlagos fertőzések és a methotrexat pneumonitis. Utóbbi kórkép felismerése nem könnyű s gyakran csak utólagosan sikerül, jóllehet, e megbetegedés – a kórismézés elmaradása esetén – végzetessé válhat.

59 éves férfi betegük 6 éve tud seropositiv rheumatoid sokízületi gyulladásáról. Az eddig alkalmazott fólsav + diclofenac kezelését egészítették ki heti 10 mg methotrexattal. 40 mg elfogyasztása után 1 hete fennálló súlyos nehézlégzés miatt vették fel intézetükbe. Ekkor jól látszottak polyarthritises tünetei: láza nem volt, de szapora légzése és cyanosisa szembetűnt s mindkét rekesz felett sercegő zörejeket hallhattak. Verőeres vérgázértékek: pH: 7,49, a CO_2 partialis nyomása: 3,9, míg az O_2-é 5,1 kPa, standard bicarbonatja pedig 25 mmol/l. Fehérvérsejtszám: $11{,}6 \times 10^9$, polymorphonuclearitassal, de eosinophilia nélkül. Vörösvértest-süllyedés: 16 mm/h. A rheumatoid factor mellett IgM és IgG antikardiolipin antitesteket is ki lehetett mutatni, de antinuclearis antitesteket nem, s a viralis serologia is negatív volt. Radiológia: mindkét tüdőben foltos árnyékok, melyek progrediáltak s a következő 2 hét folyamán elborították az alsó és középső zónákat. Kezelés: a methotrexat adását felfüggesztették s a betegnek O_2-t adtak. A jobb alsó lebeny bronchoalveolaris öblítésével nem lehetett kórokozót kimutatni (még Pneumocystis cariniit sem). Szövettan: enyhe interstitialis fibrosis + érthrombosis. Emellett a beteg még iv. napi 3×500 mg methylprednisolont, majd csökkenő adagban – napi 60 mg-mal kezdve – per os prednisolont is kapott 2 hónapon át. 12 hét múlva bocsátották el, jó általános állapotban, 94%-os O_2-saturatióval.

A methotrexat pneumonitis aetiologiája ismeretlen. Legtöbbször a kezelés első hónapjaiban alakul ki, de akár évek múlva is felléphet. Kockázati tényezők: előzetes tüdőbetegségek, cukorbaj és nem steroid gyulladásgátlók szedése. A klinikai kép nem jellegzetes; akkor kell rá gondolni, ha methotrexat szedése során hirtelen légzőszervi tünetek alakulnak ki. Szükség esetén interstitialis pneumonia biopsiával zárandó ki. Más

tüdőbetegségre hajlamosít maga a rheumatoid arthritis s a már említett NSAID therapia. A klinikai képhez – a 28/min feletti szaporaságú, hirtelen fellépő tachypnoén kívül – láz, leukocytosis, radiológiai jelek, negatív vér- és köpettenyésztési eredmény, restrictio + csökkent diffusiós capacitas, valamint a fertőzésre nem utaló biopsiás lelet is általában hozzátartozik. A már említett kezelés mellett lényeges a methotrexat adásának azonnali megszüntetése s az esetleges alsó légúti fertőzés kizárása, illetve kezelése. Lényeges, hogy az e készítményt alkalmazó orvos ismerje e szer mellékhatásait s így idejében tudjon gondolni ennek az esetleges szövődménynek a felléptére, mert a korai kórismézés igen fontos a teljes gyógyulás szempontjából. Az ilyen – potentialisan veszélyes – gyógyszer kockázatát már az alapellátásban dolgozó orvosnak is ismernie kell.

Major László dr.

A szájon át adható hypoglicaemisáló szerek mechanikus téves adagolása. Schlozman, S. C., Hennessey, J. V. (Dept. of Psych., Massachusetts General Hosp., Wang Ambulatory Care Building, #812, Boston MA 02114, USA): Diabetes Care, 1997, *20*, 1796.

A Rhode Islandból származó közleményben 2 olyan kóreset részletes ismertetéséről van szó, amelyben súlyos hypoglycaemiát idézett elő a nem diabeteses betegnek összecserélés kapcsán adott glyburid-antidiabeticum (Micronase). A szerzők leírják, hogy a gyógyszereket automata tablettázó osztja szét az intézeti gyógyszertárban, többszörös kontrollal így tévesztés elvileg kizárható.

A 2 esetbemutatás viszont azt bizonyítja, hogy mégis lehet színre, formára teljesen hasonló gyógyszerek összecserélése, mely súlyos következményekkel járhat. Az egyik beteg eszméletlen állapotban került be cerebrális vascularis insultussal az intézetbe, vércukorszintje ugyanekkor 27 mg/dl volt. A mellékelt gyógyszerekből kiderült, hogy a beteg korábban hypotensio miatt fluorocortisont és húgyúti infectio miatt oxybutynin hydrochloridot szedett, valamint L-Dopát, cimeditint és acetaminophent. Miután ezek a szerek nem magyarázták a súlyos hypoglycaemiára utaló alacsony vércukorszintet, gyógyszeres revíziót végeztek és kiderült, hogy a beteg oxybutynin hydrochlorid helyett ugyanolyan mennyiségű Micronase-t (glyburid) szedett összecserélés folytán. Szerencsére a hypoglycaemia 2 nap alatt teljesen megszűnt.

A másik 76 éves nőbetegnek metastaticus tüdőcarcinomája volt és depressio miatt vették fel intézetbe. A vizsgálatok során feltűnt a többször észlelt éhomi 60–70 mg/dl-es vércukorszint, mivel korábbi adatok szerint a betegnek többnyire 110–140 mg/dl közötti vércukorértékei voltak. A gyógyszerek között itt is szerepelt húgyúti elégtelenség miatt oxybutynin hydrochlorid. Jobban utánanézve itt is kiderült, hogy összetévesztés folytán a beteg ugyanazt a Micronase sulfonylurea készítményt szedte, mint az előző beteg. A kimenetel ez esetben is szerencsés volt, amint a tévedésre rájöttek és az antidiabeticumot kihagyták, a beteg vércukorszintje is normalizálódott.

Iványi János dr.

Losartan kiváltotta hepatotoxicitás. Bosch, X. (Hosp. Clin. i Provincial Villarroel, Barcelona, Spain): JAMA, 1997, *278*, 1572.

A spanyol szerző arra hívja fel a figyelmet rövid esetismertetésével, hogy az egyre inkább elterjedő angiotensin II I. típusú receptorának gátlásával ható *losartan* nevű vérnyomáscsökkentő szer az eddig ismert fejfájáson, hypotensión, renális dysfunctión és hyperkalaemián kívül májkárosodást is tud okozni.

A 46 éves férfi beteg 2 hetes rossz közérzettel, hányingerrel, hányással, hőemelkedéssel és sárgasággal került osztályra. 3 hónappal felvétele előttig napi 10 mg enalaprilt használt vérnyomáscsökkentőül. A szert azonban állandó köhögést okozó hatása miatt 1 hónappal a beteg intézeti felvétele előtt losartanra váltották, amelyet 50 mg/nap adagban szedett. Az átállításnál a rutin laboratóriumi vizsgálatok semmiféle eltérést nem mutattak, a beteg kórelőzményében sem alkohol, sem drogfogyasztás nem szerepelt. Felvételekor jelentős májkárosodásra utaló fizikális és laboratóriumi leletei voltak, a hepatitis különböző típusaira végzett serologiai vizsgálatok és más, heveny májgyulladásra utaló vizsgálatok eredménye negatív volt. A vas- és rézanyagcsere sem mutatott eltérést, autoantitestek is negatívak voltak. Arra gondolva, hogy a hevenyen fellépett májkárosodásért a losartan lehet felelős, a kezelést napi 50 mg atenololra váltották át. Egy hónap múlva már minden tekintetben lényeges javulás mutatkozott, 4 hónap múlva pedig a beteg teljesen tünet- és panaszmentessé vált normális laboratóriumi próbákkal. A beteg beleegyezésével és a losartan esetleges oki szerepét feltételezve ismét elkezdték az atenolol abbahagyása után a szer adását naponta 25 mg-os adagban. Három héttel a losartan újbóli megkezdése után ismét az előzőhöz hasonló májkárosodásra utaló jeleket vettek észre, így egyértelműnek látszott a losartan hepatotoxicitást okozó szerepe.

Az esetismertetéshez a szert előállító Merck-gyár képviselői (Goldberg és mtsai) is hozzászóltak és elmondották, hogy 3 év alatt mintegy 2 millió losartant szedő beteg közül 80 olyan volt, akinél a szer szedése során májműködési zavarok léptek fel. Előzetesen mintegy 3000 betegen hasonlították össze kontroll vérnyomáscsökkentő szerekkel az esetleges losartan okozta hepatotoxicitást, a gyakoriságban az összehasonlítottak között nem volt különbség. Mindezek figyelembevételével a gyár képviselői is javasolják, hogy losartanra való állítás során megtörténjék a májfunctiók monitorozása is.

Iványi János dr.

Klinikai farmakológia

Theophyllin. Stalb, A. H., Fuhr, U. (Inst. f. Klin. Pharmakol. Univ. Klin. Frankfurt am Main): Dtsch. med. Wschr., 1997, *122*, 1291.

Az asthma és krónikus bronchitis megelőzésében és kezelésében alkalmazott theophyllin (T) hatásmechanizmusa pontosan nem ismert. Mai tudásunk szerint a T a ciklikus adenosinmonophosphat és guanosinmonophosphat intracellularis növelésével nem szelektív módon gátolja a cellularis phosphodiesterase-t. Utóbbi izoenzimjei szerepet játszanak a simaizom-kontrakcióban. Más magyará-

zat antagonizmust tételez fel az adenosin receptorokkal, a thrombocyta-aktiváló faktorral, a prostaglandinokkal és a Ca intracellularis mozgásával. A felsorolt mechanizmusok kölcsönhatása ismeretlen.

Farmakodinamikailag a T a bronchusok és tüdőerek simaizomzatának relaxatióját okozza, növeli a mucocilialis clearance-et, a rekeszizom kontrakciók erejét. Extrapulmonalis hatásai közül ismert a pozitív ino- és chronotropia, az értágító, diuretikus, központi idegrendszeri stimuláló, gyomorszekréciót serkentő és catecholaminfelszabadulást növelő hatás.

Orális alkalmazás során a nem retard készítmény gyorsan felszívódik, a mélyebb bélszakaszból lassúbb a felszívódás. A T maximális plasmakoncentrációját fél óra múlva éri el. A T 60%-a plasmaproteinekhez kötődik. Májcirrhosisban, újszülötteken a kötődés mértéke 40%. A zsírszövet kivételével a T valamennyi szövetben megjelenik, átjut a placentán és az anyatejbe is. Kiválasztása a májon keresztül történik. 10%, újszülötteken 50% változatlan formában a vizelettel távozik a szervezetből. A T felezési ideje nem dohányzó, egyéb betegségben nem szenvedő asthmás felnőtteken 6–9 óra, dohányzókon 4–5, gyermekeken 3–5 óra. Szívelégtelenségben, tüdő- és májbetegségben a felezési idő meghaladhatja a 24 órát.

A T therapiás tartománya szűk, ennek felső határát meghaladó adagok gyakran okoznak nemkívánatos hatásokat. Utóbbiak therapiás plasmaszint mellett is előfordulnak, pl. fejfájás, nyugtalanság, álmatlanság, rossz közérzet, gyomor-, bélpanaszok, tachycardia, arrhythmia. Gyors iv. bevitelt vérnyomásesés követhet. Előfordul továbbá hypokalaemia, se. Ca és kreatinin növekedés, hyperglykaemia és hyperuricaemia. 25 mg/l feletti plasmaszint mellett epilepsiás roham, kamrai arrhythmia, súlyos vérnyomásesés, gastrointestinalis vérzés kialakulása várható. Allergiás és toxikus hatást régebben az ethylendiamin oldószer okozta, de szulfittól is észlelték.

A T abszolút ellenjavallatát képezi a friss szívinfarctus és a tachyarrhythmiák. Alkalmazását mérlegelni kell szív-, máj-, vesebetegségben, hyperthyreosisban, terhességben, gyomor- és nyombélfekélyben.

A T akut bronchodilatator hatása mellett gyulladásgátló tulajdonsággal is rendelkezik, mely tartósan alkalmazva nem jelentős. A T immunmoduláns hatása szintén ismert. Tartós asthmakezelésre csak másodsorban, inhalatív glukokortikoidokkal és béta-sympathomimeticumokkal kombinálva használják. Akut szükség esetén a beteg orális vagy rectalis formában, az orvos lassú iv. injectióban, 4–5 mg/testsúlykg adagban alkalmazza. A helyes dosis egyénileg, a klinikai hatásosság alapján állapítható meg. Rizikóbetegeken, hatástalanság és mellékhatások esetén indokolt a T plasmaszint mérése (optimálisan ez 8–15–20 mg/l). A tartós kezelés retard készítménnyel 12 mg/nap adagban történik. Éjszakai asthmás rohamok megelőzésére célszerű a T esti adagjának növelése.

Holländer Erzsébet dr.

Vezető világlapok a ma orvosát érintő kérdésekről. Hogyan hat valójában a koffein? Duffy, A. (újságíró) Focus, 1997, *34*, 125.

Marc Parmentier belga biológus, mint erről a Nature című mérvadó természettudományos lapban is beszámolt, géntechnikai eszközökkel állított elő olyan laboratóriumi egereket, amelyeknek szervezetéből hiányzik egy meghatározott fehérje és ezért úgy viselkednek, mint azok az egerek, amelyek nagy mennyiségű koffeint kaptak: különösen idegesek, állandóan félelmi állapotban vannak, szívműködésük szapora és magas a vérnyomásuk. Az egerek szervezetéből eltüntetett fehérje pontosan arról a helyről hiányzik, ahol a koffeinmolekula kötődik és ahonnan az összes hatása kiindul. Habár a koffein hatásai már jól ismertek voltak, mind ez ideig nem tudták a kutatók, hogy hol van ez a kapcsolódási hely. Az illető fehérjemolekula emberben megtalálható a vérerekben, a vérlemezkékben és a bazális ganglionokban. Különösen ez utóbbi helyen, az agy magcsoportjában idéz elő a koffein egy sor reakciót. A Parmentier által azonosított receptor a fogadó állomása a testazonos adenozinnak, amely kapcsolódást a koffein blokkolja. Míg az adenozin hatására az illető sejt anyagcseréje csökken, addig a koffein hatása ezzel ellentétes, azaz a sejt anyagcseréje fokozódik. Ezt a hatást emberek milliói használják ki. Egy csésze kávéban átlag egytized gramm koffein van, amely rendszeres kávéfogyasztóknál háromnegyed óráig, míg a kávét nem fogyasztóknál tíz óra hosszat hat. A gyógyszergyárak máris fejleszteni kezdtek koffeintartalmú gyógyszereket a vérnyomás és a véralvadás zavarainak, valamint a gyulladásoknak, sőt a Parkinson-kórnak a kezelésére is.

Dervaderics János dr.

A lazaroidok (21-aminosteroidok) therapiás potenciálja. Időszerű áttekintés. Buttgereit, F. és mtsai (Medizinische Klinik und Poliklinik III. des Universitätsklinikums Charité, Humboldt-Universität zu Berlin): Dtsch. med. Wschr., 1997, 122, 1363.

A lazaroidok (21-aminosteroidok) glukokortikoidból a szteránváz átalakításával kifejlesztett új gyógyszerek.

A glukokortikoidoknak genomos és nem genomos hatásmechanizmusait ismerjük. Az előbbiek a magreceptor közvetítésével minden koncentráció mellett fellépnek, és az immunszuppresszióban, a gyulladásgátlásban és az anyagcserében megnyilvánuló hatás későn, legalább 30 perc múlva jelentkezik.

A nem genomos hatások vagy a membrán receptorok útján már alacsony koncentrációban fejeződnek ki specifikusan, vagy a biológiai membránokkal történt fizikokémiai kölcsönhatások után mutatkoznak nem specifikusan, de már másodperceken belül. A glukokortikoidok beépülnek a biológiai membránokba és megváltoztatják azok fluiditását és átjárhatóságát.

Az igen reaktív szabad oxigéngyökök nemcsak a normális sejtfolyamatokban, de sérüléskor, ischaemiában és subarachnoidealis vérzéskor is keletkeznek. Ha megbomlik a képződésük és az enzimekkel-gyökfogókkal történő eliminálásuk közötti egyensúly, súlyos sejt- és szövetkárosodások jönnek létre. A központi idegrendszer a membránokban lévő telítetlen zsírsavak és a csekély antioxidáns képesség miatt különösen érzékeny a gyökök okozta lipidperoxidációval szemben. A gyökök károsítják még a proteineket, az enzimeket, a DNS-t is (mutagen és carcinogen hatás). Az aktiválódott phagocytákban a

gyökök pusztítják el a baktériumokat. Szeptikus granulomatosisban a granulocyták nem képesek gyököket termelni, ezért súlyos recidiváló infekciók lépnek fel. Ezzel szemben a gyulladásos rheumás betegségekben a túlhajtott phagocytosis roncsoló gyökei depolimerizálják a hyaluronsavat, elpusztítják a proteoglikánokat és a kollagén-fibrillumokat.

Már régóta tudjuk, hogy a glukokortikoid methylprednisolon a sejtmembránba beépülve véd a posttraumás károsító lipidperoxidációtól. A lazaroidok is a gyökök okozta lipidperoxidáció hatásos gátlói. Mint lipofil anyagok a sejtmembrán lipid kettős rétegében gyűlnek össze. A lazaroid tirilazad-mesylat még a methylprednisolonnál is erélyesebb gyökfogó.

A methylprednisolon másodperceken belül hat mind az energiatermelő, mind az energiafogyasztó folyamatokra. Azonnal csökkenti az ATP termelését és a kationtranszportot a sejtmembránon át. A proteinsynthesist nem befolyásolja. Az oedemaellenes hatásával enyhíti a posttraumás ischaemiát.

A lazaroidok membránstabilizátorok. A membrán kettős lipidrétegén belül meghatározott elrendeződésben foglalnak helyet. A szteránváz a hidrofób membrán közepén, míg a molekula pozitívan töltött része a membrán felszínén található. Ez a csoportosítás akadályozza a gyökök mozgását a membránon belül és a lipidperoxidációt.

A 21-aminosteroidok hatása megegyezik a glukokortikoidok nem genomos effektusáéval. Mivel a megváltozott szterikus konformációjuk következtében nem kötődnek a glukokortikoid receptorokhoz, nem immunszuppresszívak.

A tirilazadnak erős affinitása van a vascularis endothelhez, védi azt a gyökök kártételétől, csökkenti a trauma vagy vérzés okozta vér-agy gát fokozott permeabilitását.

A lazaroidok alkalmazási területei: Akut agy- és gerincvelő-sérüléskor nagy adag glukokortikoid csökkenti a gyökök kiváltotta másodlagos károsodásokat. Védő hatásúak még fokális és globális ischaemiában, továbbá subarachnoidealis vérzésekben. Kutatják a lazaroidok hatásait endotoxin shockban, tüdőbetegségekben, akut májelégtelenségben, a transzfúziós medicinában és a rheumatologiában.

[Ref.: Közel 50 éve olvastam valahol: „A kortizon olyan jó orvosság, hogy segítségével a beteg a saját lábán képes felmenni a saját ravatalára." Úgy tűnik, a lazaroidok ezt a félelmünket is eloszlatták.]

Kollár Lajos dr.

Gyógyszerfüggő orthostaticus hypotonia idősekben. Verhaeverbeke, I. (Geriatrics, AZ-VUB, Laarbeeklaan 101, B-1090 Brussels, Belgium): Drug safety, 1997, *2*, 105.

Az orthostaticus hypotonia multiplex kórképű betegség, gyakran gyógyszerek okozzák. A szimptómát az elesésen, syncopén kívül jellemezhetik vizuális zavarok, fejfájás, palpitatio, általános gyengeség stb. A posturalis hypotonia 15 különböző meghatározása közül a legismertebb definíció: a szisztolés vérnyomás legalább 20 Hgmm-es vagy a diasztolés nyomás min. 10 Hgmm-es csökkenése 3 percen belül fekvőből álló pozíció felvételekor. Az orthostaticus hypotonia prevalenciája az életkorral nő. 70 éves kor felett 5–33%-os gyakoriságot írtak le (évente 1000 betegre 1600 elesés történik).

Az artériás átlagnyomást befolyásolja a szívfrekvencia, pulzustérfogat és a teljes perifériás ellenállás. Az orthostasis a thoracicus vértérfogat hirtelen transzlokációját okozza az alsóbb régiók felé.

A reflexes autonóm válasz növeli a szívfrekvenciát, a regionális vazokonstrikció emeli a vaszkuláris rezisztenciát. A szisztolés vérnyomás azonban csökken, mert a pulzustérfogat-változás és vazokonstrikció a diasztolés nyomás emelésével tartja fenn az artériás átlagvérnyomást.

Idősekben az adrenerg válasz a béta-receptorok csökkent száma, a hormonstimulált adenil-cikláz mérsékelt aktivitása miatt kevésbé érvényesül. Károsodott a baroreceptor reflex és a vascularis és ventricularis compliance.

A szisztolés hypertonia gyakorisága a korral nő és a szisztolés vérnyomás-emelkedés további romlást okoz az orthostaticus stresszre adott kompenzációs válaszban. Így a hypertonia paradox módon fokozza az orthostaticus hypotonia valószínűségét.

Számos betegséghez társulhat posturalis hypotonia pl. diabetes mellitusban, Parkinson-kórban. Shy-Drager-szindrómában gátolt a katecholamin depletio, álló helyzetben alacsony a plazmanoradrenalin szint. Diastolés dysfunctio, csökkent vénás return, fokozott diuresis, vasodilatator terápia magában hordozza az orthostaticus hypotonia kialakulásának valószínűségét. Gyakran fordul elő hypotonia postprandialis periódusban is. A cerebralis keringés csökkent autoregulációja vérnyomáseséskor cerebralis ischaemia kialakulásához vezethet.

Az időskori orthostaticus hypotonia kialakulását segíti a gyógyszerek megváltozott farmakokinetikája és farmakodinámiája, valamint a polipragmázia ténye is. Posturalis hypotoniát válthatnak ki mindazon gyógyszerek, amelyek szívfrekvencián és a szívizom kontraktilitáson keresztül csökkentik a perctérfogatot, illetve mérséklik az intravascularis volument.

A diuretikumok az intravascularis térfogat depletióját okozzák. Az idős, diuretikus kezelésben részesült betegek közel 20%-a hyponatraemiás. Az orthostasishoz igen gyakran társul hyponatraemia és kálium depletio.

Idősekben károsodott a β_1-receptor mediálta funkció, pl. szívfrekvencia, kontraktilitás. A β_2-receptor közvetítette hatások, pl. vasodilatatio, fenntartott. A β-blokkolók megoszlási tere lipofilitásuk-hidrofilitásuk függvényében különböző. A hidrofil β-blokkolók dózisát a glomerularis functiónak megfelelően módosítani kell. A lipofil vegyületek metabolizmusa eredményeként időskorban a féléletidő megnyúlik, dóziscsökkentés szükséges.

Első dózis hypotonia kevert α- és β-blokkoló carvedilol alkalmazásakor 40%-os lehet, alacsonyabb kezdő dózis ajánlott. Idős betegek β-blokkoló terápiájára a labetalol javasolható, mert farmakokinetikáját a kor nem befolyásolja, a vaszkuláris rezisztenciát a szívfrekvencia, pulzustérfogat megváltoztatása nélkül csökkenti.

A kalciumantagonisták gátolják a kalcium sejtbe lépését, interferálnak az α-adrenerg és angiotensin II receptor közvetítette vasoconstrictiv mechanizmusokkal, arteriás vasodilatatiót váltanak ki.

Az első generációs kalciumantagonisták (nifedipin, verapamil, diltiazem) májmetabolizmusa idősekben megnöveli a felezési időt. Dózismódosítás a plazmakoncentráció, hatás-mellékhatás függvényében szükséges lehet. A retard hatású kalciumantagonisták, valamint a II. generációs kalciumantagonisták hatása lassan alakul ki, nem okoznak adrenerg aktivációt, reflexes tachycardiát. Felodipin, amlodipin, lacidipin kezelés mellett orthostaticus hypotoniát nem írtak le.

Az ACE-gátlók osztályának egyik jellemző mellékhatása az első dózis hypotonia. Az első dózis utáni baroreflex Down-regulációt, a vénás kapacitív erek vasodilatatióját nem követi reflexes kompenzáló vasocontrictio. Fokozott a hypotonia rizikó a kezelés előtti alacsony vérnyomáskor (pl. szívelégtenségben), fokozott nátrium depletióban, diuretikus terápia mellett. Az első dózis hypotonia incidenciája csökkenthető betegszelekcióval, alacsony kezdő dózisválasztással és fokozatosan emelt dózistitrálással.

Az egyes ACE-gátlókra adott első dózisválaszt befolyásolhatja az adott szer farmakokinetikai tulajdonsága (pl. captopril gyors válasz, enalapril lassan kialakuló elhúzódó válasz). Prodrug típusú vegyületeknél a csökkent májmetabolizmus megváltoztathatja az aktív vegyület kialakulását. Renalis kiválasztódású molekuláknál a dózist a vesefunctióhoz kell igazítani. Perindopril és quinapril alkalmazásakor kisebb első dózis jelenség észlelését írták le, bár speciális esetekben ezen szerekkel is észleltek első dózis hypotoniát.

A centrális hatású vérnyomáscsökkentők alkalmazása napjainkban háttérbe szorult, többek között az orthostaticus hypotoniát okozó hatásuk miatt.

Az α_1-antagonisták kedvező metabolikus hatásuk miatt előnyösen adhatók diabeteses betegeknek. Ilyenkor alacsony kezdő dózis és lépcsőzetes dózisemelés javasolt.

Hypotoniát okozhatnak egyéb cardiovascularis – nitrátok, dopamin agonisták, antiarrhythmicumok – és nem cardiovascularis szerek – antidepressansok, antipszichotikumok – is.

Idős betegek kezelésekor mindig gondolnunk kell a posturalis hypotonia veszélyére. Ha lehetőségünk van, olyan szereket válasszunk, amelyek csökkentett dózisban a terápia kezdetén minimális rizikót jelentenek a betegre pl. hypertonia kezelésében a kalciumantagonisták, depressio kezelésében a szerotonin reuptake-gátlók pszichosis jelenlétében a butirofenonok.

Együd Ferenc dr.

Gyógyszerkutatás

Modulálják az ACE-inhibitorok az atherosclerosist? Curzen, N. (Department of Cardiology, London Chest Hospital, Bonner Road, London E2 9JX): EHJ, 1997, *18*, 1530.

Az endothelialis dysfunctio megjelenési formája az atherosclerosis, kiindulópontja a myocardialis ischaemiának, infarctusnak és szívelégtelenségnek. Állatkísérletekben és humán coronariaartériákon igazolták atherosclerosisban a strukturális elváltozások meglétét és az endothelium-dependens relaxatio csökkenését.

Az atherosclerosis fibroproliferatív gyulladásos responsivitas a hypercholesterinaemia, hypertonia, diabetes és dohányzás vascularis insultusára. A macrophag és simaizomsejt proliferatio és migratio az intimában fibrózus plaque-ok kialakulását eredményezi. A korai laesiók megjelenéséért a lipid accumulatio tehető felelőssé.

Az ACE-inhibitorok két fő mechanizmus alapján befolyásolják az atherosclerosis kialakulását: szimultán angiotensin II termelődés és bradikinin degradatio preventio. A renin – angiotensin rendszer atherosclerosist moduláló szerepéről egyre több bizonyítékunk van, pl. a plazma reninszint pozitívan korrelál normotoniások és hypertoniások myocardialis infarctus rizikójával. Az ACE DD genotípus szintén fokozott cardialis rizikót jelent. ACE aktivitás mérhető macrophagokban és vascularis simaizomsejtekben. Az angiotensinogent kódoló mRNS, az angiotensin precursor mindhárom érfali régióban detektálható. Az angiotensin II receptorához kötődve kontrakciót stimulál az intracelluláris kalciumszint növelésén keresztül. Egyéb secundaer messenger rendszerekkel hat az autocrin–paracrin növekedési faktor felszabadulásra (pl. vélemezkefüggő növekedési faktor, endothelin-1, plasminogen aktivátor-inhibitor). Ezzel szemben a bradikinin NO (nitrogénmonoxid), prosztaciklin, cAMP és cGMP képződést vált ki és így nemcsak vasorelaxatióval, hanem antiproliferatív hatással is bír.

Állatkísérleteken kimutatták, hogy az ACE-inhibitor a vérnyomáskontrolltól és a lipidprofiltól függetlenül csökkenti a cholesteringazdag laesiók számát és helyreállítja az endothelialis dysfunctióban károsodott endothelium dependens vasorelaxatiót. Hasonló modelleken az angiotensin II receptor antagonisták kevésbé voltak hatékonyak.

A humán TREND vizsgálatban 129 egy vagy két ér coronariabetegségben szenvedő betegben alkalmaztak ACE-gátló quinaprilt. A kezelés 6. hónapjában szignifikánsan javult az exogen vasorelaxansra adott vascularis responsivitas. Az atherosclerosis korai, functionalis markerének javulása igazolódott, de további hosszú távú vizsgálat szükséges a strukturális regressio, valamint a preventio kérdéskörében.

A ballon angioplasticát követő myointima proliferatio agresszívebb formához, restenosishoz vezethet. A vascularis sérülés során megváltozik a növekedést serkentő vagy gátló, vasodilatativ vagy pressor anyagok egyensúlya. Jellemző a lokális vasoconstrictio, sejtproliferatio és thrombus kialakulás. Experimentalis vizsgálatokban az ACE-gátló szuppreszszálta a ballon okozta artériasérülést követő proliferatiót.

A MERCATOR és MARCATOR vizsgálat PTCA-n átesett betegeinek magas dózisú ACE-gátló cilazapril kezelése nem eredményezett pozitív változást a restenosis kialakulásában. Kétségtelen, hogy ezen vizsgálatokban az ACE-gátlót PTCA után alkalmazták, egyes feltételezések szerint már a vascularis insultust megelőzően is magas szöveti ACE-gátló koncentrációt kell elérni, hogy PTCA-t követően a pozitív hatás érvényesülhessen. A neointima proliferatiót gátló effectushoz magasabb dózisra van szükség, mint az antihypertensiv hatás eléréséhez. A ballon okozta sérülést követő neurohormonális válasz igen különböző lehet speciestől, érszakasztól függően.

Enyhe, középsúlyos, súlyos ischaemiás szívelégtelenségben (CONSEN-

SUS-1-, VHeFT-2-, SOLVD – kezelési vizsgálat – enalapril), asymptomás bal kamra dysfunctióban (SOLVD – preventiós vizsgálat – enalapril) és acut myocardialis infarctus után (ISIS-IV-, SAVE – captopril, GISSI-3 – lisinopril, AIRE – ramipril, SMILE – zofenopril, TRACE – trandolapril) igazolódott az ACE-gátlók kedvező hatása. Az ACE-gátló kezelés csökkentette a reinfarctus és recurrens ischaemia előfordulását.

A QUIET vizsgálatban 1750 PTCA-n átesett beteg 3 éves quinapril kezelése során a kombinált végpont: cardialis halál, myocardialis infarctus, resuscitált kamrai tachycardia/fibrillatio nem szignifikánsan csökkent. Az alcsoport analízisben az angiographia nem szignifikáns laesioprogressio csökkenést mutatott.

Bár az állatkísérletek egyértelműen pozitív eredményeit a humán vizsgálatok csak kismértékben erősítették meg, az elkövetkezendő évek vizsgálatainak fő célja az ACE-gátlók antiischaemiás hatásának tanulmányozása coronariabetegekben (szívelégtelenségben nem szenvedőkön) lesz.

Együd Ferenc dr.

A Virodene Dél-Afrikában. Meijer van Putten, J. B., Ned. Tijdschr. Geneesk., 1997, *141*, 1022.

Dél-Afrikában nagy megütközést keltett a Virodene AIDS elleni gyógyszer ügye, melyet 3 tag a pretoriai egyetemről a betegek tudta nélkül kipróbált és az eü. miniszter, Nkosazana Zuma személyesen engedélyezte ezt. A South African Medical Journal (1997, *87*, 253.) megírja ezt. Prof Dirk du Plessis, a Virodene-team vezetője szívsebész, aki 2 éve még semmit sem tett az AIDS-ügyben. A Virodene felfedezése a véletlennek köszönhető. A felfedező nem Du Plessis, hanem egy criopreservatiós asszisztensnő, Olga Visser volt. Mialatt a szervek fagyasztási megőrzésével foglalkozott, és alacsony hőmérsékleten dolgozott antiviralis anyagokkal, „valami furcsa dolog" történt. Hogy ez mi volt, nem tudjuk, mindenesetre egy új antivirális gyógyszer felfedezéséről volt szó. Az egyedüli bizonyíték a dél-afrikai National Virologisch jegyzőkönyv, mely jelenleg a Medicines Control Councilnál van. Itt történt a hiba. Du Plessis: „Mi úgy magyaráztuk a birtokbavételt, mintha az intézet beleegyezett volna az embernél való kipróbálásába. A Virodene, az oldószereknek ipari keveréke, Du Plessis szerint egyfajta protease-gátló, gyorsabban hat és kevésbé mérgező, egyben hatékonyabb is. Egyébként ő is hangsúlyozza, hogy még semmi sem bizonyított.

A mérgező anyag a dimethylformamid, ismert hepatotoxicitásáról, melynek mérgező volta a dózistól függ, kísérleti alapokon nem okozott hepatotoxicitást.

A Virodene-kutatók egy „pathologus csoporttól" több ezer randot kaptak, amikor ez megakadt, az eü. minisztertől kértek segítséget, a miniszter, Nkosazana Zuma azt gondolván, hogy AIDS elleni gyógyszer van kialakulóban, segítette a vizsgálatokat, bár a dél-afrikai gyógyszeriparosok még nem adtak zöld jelzést a vizgálatokhoz, sőt a pretoriai egyetem etikai tanácsa elutasította a további vizsgálatokat, melyeket állatok eredményei nem támogattak.

Egy kommentátor a South African Medical Journal főszerkesztőjét, Daniel Ncayiyanát és a minisztert vádolja a Virodene körüli botrány okozásával, szerinte a leggyorsabban tisztázni kell a Virodene körüli huzavonát. Idézik egy haldokló AIDS-beteg szavait: „Mi úgyis meghalunk, miért nem adják nekünk azt az átkozott Virodene-t?"

Ribiczey Sándor dr.

India bevonta a gyógyfűre a szabadalmát. Meijer van Putten, J. B., Ned. Tijdschr. Geneesk., 1997, *141*, 1939.

India kényszerítette az amerikai szabadalmi hivatalt, hogy a 2 év előtt kiadott szabadalmi engedélyt vonja visszsza.

Az indiai Kurkuma gyógyfű („koenjit") sebgyógyító használatáról van szó és India most győzelemittasan ünnepel a nemzeti győzelem miatt. „A siker megerősíti az indiai nép öntudatát és megszünteti az indiai kormányzat tehetetlenségét a biokalózkodásnál" – mondta Raghunath Mashelkar.

A traditionalis indiai gyógynövény kisajátítása egy amerikai firma által nagy megütközést keltett Indiában; a sebgyógyulásban hasznos kurkumát Suman Das kezdte el az USA-ban használni, a kurkuma kezelés meggyorsította a patkányoknál a sebgyógyulást, majd gyógyulást nem mutató fekélyeknél is bevált a szer. Miután emberi bőrhiánynál is jól hatott, ezután került a szabadalmi hivatalhoz.

Az indiai kormányzat bebizonyította szanszkrit írásokkal, hogy régóta használt indiai gyógyszerről van szó és követelte az indiai tulajdonjogot. Két év elmúltával az indiai eredetű Das elvesztette a szabadalmi jogát, bár Das még perrel fenyegetőzik.

Ribiczey Sándor dr.

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 hirdetmények ugyancsak térítésmentesek, 10 sor terjedelemig.

BESZÁMOLÓK

Pszichoszomatikus Orvoslás 14. Nemzetközi Kongresszusa
Cairns, Ausztrália
1997. augusztus 31.–szeptember 5.

Mottó: Útban 2000 felé

A Pszichoszomatikus Orvoslás 14. Nemzetközi Kongresszusát, amely egyben az Evészavarok Nemzetközi Konferenciájának a megnyitását is jelentette, Ausztrália gyönyörű kikötővárosában és üdülőközpontjában, Cairnsben rendezték meg 1997. augusztus 31. – szeptember 5. között. A helyszín a város két legimpozánsabb hotelje (Cairns International, Cairns Hilton) volt, ahol az átjárást a közöttük elhelyezkedő Reef Casino Hotel biztosította.

A kongresszus nagyságát érzékeltetik az alábbi adatok: több mint 50 országból 8000–8500 résztvevő érkezett. A szervező bizottság által meghívott 450 előadó 1000–1200 előadása, és 200–250 posztere került bemutatásra. Reggel 9-től este 6-ig, gyakran egymással párhuzamosan 13 teremben folytak a 20 perces előadások, majd viták, hozzászólások. A délutánok során pedig az előre meghirdetett naponkénti 5–6 workshop közül is lehetett még választani.

A kongresszus első napján az ünnepélyes megnyitó után a Pszichoszomatikus Orvoslás Nemzetközi Társaságának elnöki posztjáról lelkesítő prof. dr. H. Lacey üdvözölte az őt követő prof. dr. D. Byrne-t, aki ismertette a jelenlevő tagokkal a tagság feltételeit és követelményeit.

Mivel a kongresszus az Evészavarok Nemzetközi Konferenciájának is helyet adott, ezért az elhangzott előadások és a bemutatott poszterek külön csoportosultak a téma köré. Az alábbiakban a beszámoló is ezt a tematikát követi.

A pszichoszomatikus orvoslás területéről a következő gazdag program kínálkozott: Az onkológia, bőrgyógyászat, szülészet-nőgyógyászat, szexualitás, cardiovascularis, pulmonalis, gastrointestinalis megbetegedések, diabetes mellitus, különböző fertőző betegségek (AIDS), immunológia újabb ismeretei, aktuális problémái kerültek pszichoszomatikus nagyító alá. Természetesen a klasszikus nagy pszichiátriai kórképek (schizophrenia, depresszió, szorongás, fóbia, pánik) sem maradhattak ki a napirendi programokból. S végül, olyan érdekes témák közül is lehetett válogatni, mint a sport és a pszichoszomatika, az Öbölháborút követő pszichoszomatikus betegségek, a poszttraumás stressz, a krónikus betegségben szenvedők (pl.: arthrosis, asthma...) életminősége és a család szerepe.

Az egyes kórképek megbeszélésre kerültek a prevalencia, a lehetséges terápiás megoldások, a prevenció és a prognózis tekintetében is.

A sok ígéretesnek mutatkozó előadásból nehéz volt választani. Az alábbiakban – a teljesség igénye nélkül – csak néhányat emelek ki, feltüntetve az első szerző nevét, zárójelben pedig valamennyi szerző országát és szakterületét.

Ehlert U. (Németország, szülészet-nőgyógyászat) előadásában a pszicho-endokrin tényezők szerepét hangsúlyozta a dysmenorrhoea, a krónikus kismedencei fájdalom szindróma, a hyperemesis gravidarum és a post partum psychosis kórképek esetében. A probléma gyökerének a megváltozott gazdasági és társadalmi helyzetet tartotta. Ez vonta maga után ugyanis a női szerepek átértékelődését, ami többek között a szexualitás és így a reprodukció terén is zavarokat okozhat. Ehlert előadásában külön kiemelte a fenti kórképekben a stressz szerepét, ahol a hormonális elváltozások a hypothalamo-hypophyseo-adrenalis tengelyen keresztül mennek végbe.

Caltabiano M. L. és mtsa (Ausztrália, pszichológia-szociológia) ugyancsak a stressz jelentőségét vizsgálta 183 klimaxban levő nőnél. Megállapították, hogy az egyéni coping mechanizmusokon túl a családon belüli stressz is – ahol a család, mint rendszer szerepel – számottevő egészségkárosodáshoz vezet. Egy lehetséges megoldás a családterápia.

Raphael-Leff J. (Egyesült Királyság, pszichoanalieis) az infertilitás pszichoszomatikus, interpersonalis és intrapszichés tényezőit vette sorra. Előadásában a prekonceptuális és a perinatalis pszichoterápia mellett érvelt. Rámutatott arra, hogy ha nem sikerül a teherbeesés, vagy a terhesség elvesztésekor jelentős szerepet játszanak az anyákban végbemenő tudatos és tudatalatti pszichés folyamatok. Raphael-Leff szerint ugyanis súlyos érzelmi terhet ró a nőre a teherbeesés elmaradásának kudarca, ami pszichés zavarokhoz vezethet. Mindez a nőgyógyász által kimondott (vagy éppen ki nem mondott) infertilitas-sterilitas diagnózisával pedig a generativ identitas elvesztését, majd deperszonalizációt, derealizációt, disztímiát, generalizált szorongást, fóbiát vagy depressziót okozhat. A szerző az infertilitás gyógyszeres terápiája mellett a placebohatást és a nőgyógyász személyébe vetett hit szerepét emelte ki, mint pszichés összetevőket.

Sjögren B. és mtsai (Svédország, szülészet-nőgyógyászat) a szekunder amenorrhoeát, a reproduktivitást és az életminőséget, azaz a szociokulturális tényezők szerepét figyelték meg hosszú távú, utánkövetéses vizsgálattal. Két csoportot alkottak: az 1972–1975 és az 1993–1996 közötti intervallumokban szekunder amenorrhoeával kezelt nők adatait vetették össze. Minden esetben a kontroll a hasonló korcsoportú normál populáció volt. Eredményeik közül kiemelendő, hogy a több mint húsz évvel későbbi pácienseknél a menarche kora jóval magasabb (13,6–12,9 év, $p < 0,001$) volt, és az egyes periódusok közötti intervallumok is hosszabbak (31,5–27,1 nap, $p < 0,001$). Az újszülöttek számában nem kaptak lényegi különbséget (2,0–2,2), viszont abban igen, hogy szignifikánsan több páciens igényelt orvosi beavatkozást, gyógyszeres terápiát ugyanezen terhesség eléréséhez (14/72–15/373, $p < 0,001$). Ebben a populációban a menopausa is sokkal korábban jelentkezett (37,7–47,2 év, $p < 0,001$) a lényegében azonos életminőség, életkörülmények mellett. Sjögren és mtsai-nak eredményei az ovariumok betegségei felé terelte a figyelmet.

Ishizu H. (Japán, pszichiátria) Okivana és Beijing városaiban diákok ($n = 1204$ és $n = 373$) között végzett kérdőíves felmérésének eredményei alapján AIDS-neurosis és HIV-fóbia elterjedéséről beszélt.

Ugyancsak érdekes volt *Kroenke K. és Magruder C.* (Ausztrália) előadása: Közel 700 000 amerikai katona vett részt 1990. augusztus 2-án az Irak–Kuvait öbölháborúban. Az életben maradt veteránok között egy új betegséget figyeltek meg, amelynek a tüneteit (időszakonként feltörő fájda-

lom, fáradtságérzet, fejfájás, memóriaproblémák, alvászavar, kiütések) SSID = Symptoms, Signs and Ill-Defined Conditions név alatt írták le.

A kardiológia pszichoszomatikájából *Rontos I. és mtsai* (Görögország, pszichiátria, kardiológia) eredményei érdemelnek figyelmet. Ez a munkacsoport az akut myocardialis infarctuson (=AMI) átesett betegeket vizsgálta meg kérdőív (Beck Depression Inventory = BDI) segítségével. Az első felmérés során – közvetlenül az AMI után – 50,9%-ban találtak depressziót. A felmérést 3 hónap múltán megismételve szignifikánsan emelkedett BDI-értékeket kaptak ($p = 0{,}004$), különösen az idősebb pácienseknél ($P = 0{,}002$); 25 esetben (24,5%) pedig az addig normál skálaérték pozitívvá, vagyis az euthym hangulat depresszióvá változott. Ezek az eredmények arra hívták fel a figyelmet, hogy az infarktuson átesett betegek a későbbiekben fellépő depresszió miatt hosszabb utánkövetéses vizsgálatot és esetenként antidepresszáns terápiát is igényelhetnek.

Az etiológia tekintetében *Rosenman R. H.* (USA, cardiológia) előadása mutatkozott érdekesnek. Az A típusú viselkedésmintát (Type A Behavior Pattern = TABP), ahol többek között az extrovertáltság és a neurózis a jellemző, a coronáriák atherosclerosisának és a kapcsolódó ischaemiás szívbetegségnek (= ISZB) a rizikófaktoraként említi.

Byrne D. G. (Ausztrália, pszichológia) a TABP és az ISZB közötti oly sokat hangoztatott szoros korrelációt nem tartja elfogadhatónak. Szerinte az az elmélet, hogy a TABP esetén a szorongás és az emocionális stressz sympathicotonián keresztül vezethet az AMI-hoz, nem elég meggyőző. Byrne D. G. előadásában filogenetikailag tekinti végig a személyiséget, külön kiemelve a környezeti hatások szerepét és jelentőségét. Felhívja a figyelmet arra, hogy az ISZB predisponáló tényezői között is inkább az epidemiológiai faktorok szerepét kellene hangsúlyozni az A típusú személyiség hamis frázisai helyett.

Nagyon nagy érdeklődésre tartott számot *B. van der Volk* (Harvard) előadása, aki a poszttraumás stresszbetegség (Post-Traumatic Stress Disorder = PTSD) pszichobiológiájáról foglalta össze az új ismereteket, majd a délutáni workshopban részletezte. B. van der Volk beszámolója szerint a trauma alapvetően megváltoztatja a biológiai stresszre adott válaszokat. Ezek a biológiai változások kezdettől fogva korrelálnak azokkal a pszichológiai abnormalitásokkal, amelyek a PTSD-hez kapcsolódnak.

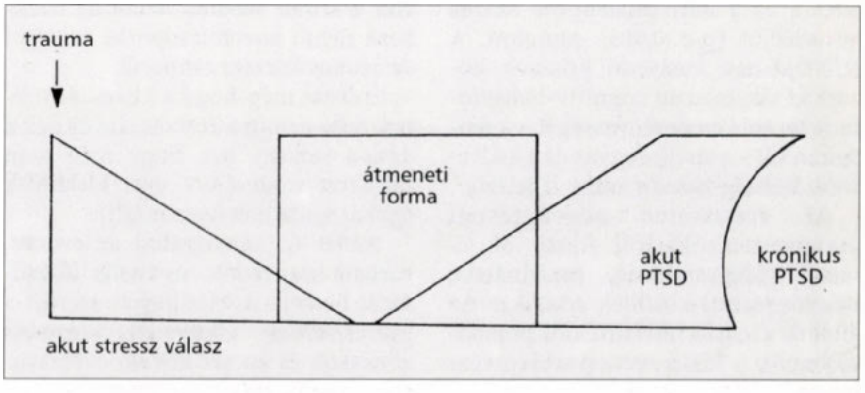
A csecsemőkor végén (az óvott, nyugodt, védett) ún. „normál" csecsemők megtanulják számos interperszonális jel prediktív és kommunikatív értékét. Számukra ezek jelentést hordozhatnak mind a kognitív, mind az affektív vonalon. Az ún. „elkerülő" csecsemők úgy tanulják meg kialakítani a viselkedésüket, hogy az érzelmi jeleket is csak a kognitív funkciókkal tudják értelmezni, használni, az affektívekkel azonban nem. Az „ambivalens" csecsemőknek viszont az affektív viselkedésük a megerősített. Nem tanulják meg tehát a kognitív szerveződést, amely az indulataikat, érzelmeiket visszafogná, szabályozná.

A PTSD-t azok a kaszkádszerű biobehaviorális változások hozzák létre, amiket az állandóan feltörő gondolatok és a krónikusan zavart „ébredési minta" (arousal pattern) kombinációja eredményez. A PTSD-ben szenvedő páciensek elveszítik azon képességüket, hogy a pszichológiai arousal nem megfelelő szinteken adott stimulusait és válaszait megkülönböztessék, ezért nem tudják megfelelően integrálni a trauma emlékképeit és így az ártalmatlan stimulusokat fenyegető veszélyekként félreértelmezik. Ezek a biológiai rendellenességek tehát kihatnak magának a trauma emlékképeinek a visszaszerzésére és raktározására is. Az *1. ábra* a trauma hatását követően az akut stresszválaszt és a kialakult PTSD szakaszait mutatja be.

A PTSD biológiai stresszválaszainak megzavart tevékenységeit számos különböző biológiai rendszer foglalja magába, így pl.: az immunrendszer, neurotranszmitterek. Az agyban a stressz areához pedig a hypocampus, az amygdala, a prefrontalis area és a corpus callosum tartozik. A PTSD-ben szenvedő betegek agyának jobb frontalis lebenye csökkent működést mutat a SPECT vizsgálatok során.

Végül B. van der Volk néhány adat ismertetésével utalt a probléma aktualitására. Ezek közül egyet emelnék ki: a 6–15 éves korban szexuális abususnak kitett gyerekek között a felnőtt korra 27%-ban jelentkezik major depresszió. A PTSD érdeklődésre tarthat számot a későbbiekben is, mert eleddig még egyetlen tanulmány sem írta le, hogy a betegség kezelhető.

A gastrointestinalis rendszer és a diabetes pszichoszomatikájából a következők érdemesek kiemelésre: *Withers G. D., Forbes D. A. és Silburn S. R.* (Ausztrália, gyerekgyógyászat, pszichiátria, gasztroenterológia) a ciklikus hányás szindrómáról (=Cyclic Vomiting Syndrome = CVS) írtak összefoglalót. Az irodalomban a ciklikus hányás szindrómát (CVS) a családnak, mint rendszernek diszfunkciójaként – ahol a gyerek vagy a serdülő a tünethordozó – tartják számon. Withers G. D. munkacsoportja 32 (2–22 éves) CVS-ben szenvedő fiatalt kérdezett meg hányásuk etiológiáját illetően. (A vizsgált populációban az első hányási peródus átlagosan 3,5 éves korra tehető. A hányási rohamok a későbbiekben évente több mint tíz alkalommal jelentkeztek, ahol egy-egy esetben átlagban 2,4 napig tartottak.



1. ábra: A PTSD (Post-Traumatic Stress Disorder) fázisai B van der Volk alapján

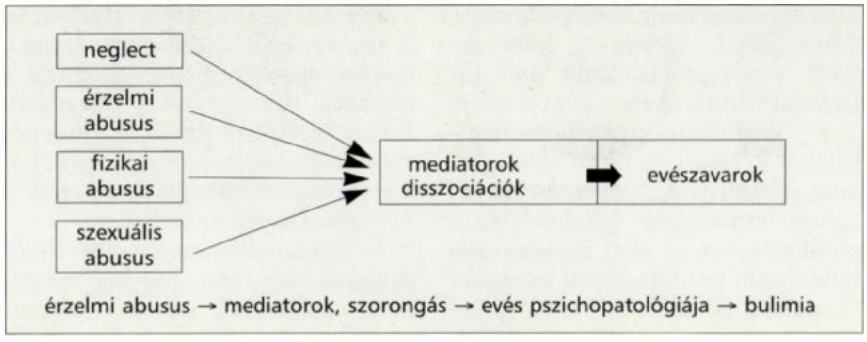
A megkérdezettek kb. 25%-a több mint 4 kiváltó tényezőt is megnevezett. A szerzők a kapott válaszok összesítése alapján a stressz által aktivált, nem kontrollált migraine-rohamok mellett tették le a voksot.

Az evészavarok területéről a következő előadások voltak figyelemre méltóak: *Forbes D. A. és mtsai* (Ausztrália, gyerekgyógyászat, pszichiátria, gasztroenterológia) az evészavarban szenvedők (n = 55) gastrointestinalis tüneteit, panaszait követték nyomon előbb tesztek, majd interjúk segítségével. Eredményeik alapján úgy tűnik, hogy az a sokat emlegetett tézis, miszerint az evészavarok alapul szolgálhatnak a gastrointestinális rendszer motilitási zavarainak megjelenéséhez, a tünetek felerősödéséhez, illetve állandósulásához, megdőlni látszik. Forbes és mtsai szerint az előbb említett tünetek és panaszok inkább az evészavarhoz társuló depresszióra adott válaszok.

Kenardy J. és mtsai (Ausztrália, pszichológia, diabetológia) a nem inzulindependens diabetes mellitusban (= NIDDM) szenvedő kövér nők között a binge eating disorder (= BED, csak falásroham van, súlycsökkentő viselkedés nélkül) előfordulási gyakoriságát mérték fel. Az általuk vizsgált populációban (n = 130) 32,4% volt a BED prevalenciája, szemben az átlag női populációban kapott 2–8%-kal.

Brinkmeier U. és mtsai (Németország, Ausztrália, pszichiátria) a NIDDM-ban szenvedő kövérek között a fogyás érdekében cognitiv-behavioralis terápiát alkalmaztak. A változásokat laborokkal is figyelemmel kísérték: felvételkor, 3 és 6 hónap múlva vettek vért, amiből a HbA_{1C}-t és a vércukorszintet határozták meg. Ezt a testtömegindex (= BMI) aktuális értékeivel vetették össze. A HbA_{1C} és a BMI csökkenése szoros korrelációt ($p < 0,005$) mutatott. A NIDDM-ban szenvedő kövérek között az alkalmazott cognitív-behavioralis terápia eredményességét – a fentieken túl – a tartós fogyás és a kedvezőbb költség-haszon arány is jelezte.

Az evészavarok nőgyógyászati pszichoszomatikájáról *Resch M. és mtsai* (Magyarország, pszichiátria, nőgyógyászat) közöltek adatokat. Az általuk vizsgált infertilis női populációban (n = 75) az evészavarok prevalenciája 16% volt, ez a nemzetközi adatokkal korrelál.



2. ábra. A szexuális abusus és az evészavarok folyamatábrája (Waller nyomában)

Lacey H. (Ausztrália) a multiimpulzív bulimia diagnosztikus kritériumairól tett említést. Ez a bulimia nervosa (= BN) alapvető feltételein kívül a minimum három hónapig tartó szexuális abusust, droghasználatot és alkoholizálást ír elő. Ezek után Lacey külön felhívta a figyelmet a droghasználat veszélyeire és a leszoktatás buktatóira.

Turner J. és mtsai (Ausztrália, gyerekgyógyászat, pszichiátria) 62 fiatal, evészavarban szenvedő nő hashajtó használatát mérték fel interjúk segítségével. Eredményeik szerint a hashajtók használata elsősorban korfüggő, nincs lényeges kapcsolat a BMI-vel. A különböző tanulmányok 19–75%-ban írnak le túlzott mértékű használatot az evészavarokban.

Paxton S. J. és mtsai (Ausztrália, pszichológia) a diétázási szokásokat vizsgálta általános iskolás lányok (n = 150 10 éves és n = 150 7 éves) körében. A kapott válaszok alapján három csoportot különítettek el: 1. A barátnő kritizálta az alakját, vagy már diétázott; 2. A barát – fiú iskolatárs kritizálta; 3. Az édesanya kritizálta az alakját, vagy diétázott már. Az eredmények azt mutatták, hogy a triggerhatás erőssége ugyanilyen sorrendet követett. Tehát, a legerősebb volt a szülői ráhatás, aztán az ellenkező nemű kortárscsoporté és végül az azonos kortárs csoporté.

Érdekes még, hogy a 7 éves lányoknak 66%-a, míg a 10 éves lányoknak a 43%-a vallotta azt, hogy még nem diétázott soha. (A 7 éves kislányok egyharmada diétázott már!!)

Waller G. (Ausztrália) az evészavarban szenvedők szexuális abususáról beszélt. A klinikusok szerint a gyerekkorban elkövetett szexuális abususok és az azt követő evészavarok manifesztálódása között szoros korreláció van. Waller G. saját eredményeivel megerősíti ezt és hozzáfűzi, hogy minél fiatalabb korban fordul elő a szexuális abusus, annál nagyobb mértékű falásrohamokkal jár az evészavar. A kapott összefüggést a *2. ábra* mutatja be.

Halmi K. A. és mtsai (USA) az anorexia nervosa (= AN) relapsusok megelőzéséről tartottak összefoglaló jellegű beszámolót. Ismert adat, hogy az anorexia nervosában szenvedő betegek 42%-ánál jelentkezik relapsus. Halmi munkatársaival az általa megfigyelt populációban cognitiv-behavioralis és/vagy fluoxetin terápiát alkalmazott. Az egy éves utánkövetéses vizsgálat eredményeként azt kapták, hogy míg a betegek 20–30%-a hagyta abba a gyógyszeres terápiát, addig a cognitiv-behavioralis kezelésnél mindenki (100%) végig terápiában maradt.

Halmi előadásában említést tett az AN affectiv betegségekkel (51%), pánikkal (11%) és obsessiv-compulsiv betegséggel (19%) való komorbiditásáról, mint relapsust elősegítő tényezőről. Továbbá hangsúlyozta az AN-B-ban az affectiv betegségek magasabb prevalenciáját (81–87%) és a major depresszió (16%) súlyosságát.

A kongresszus felépítése azt mutatta, hogy az előadások inkább egy-egy terület ismeretanyagának összefoglalását tartalmazták – néhány saját statisztikai adattal fűszerezve, a poszterek pedig inkább újabb felmérések adatait dolgozták fel táblázatok formájában.

A kongresszus nagyon tanulságos volt.

Ezúton szeretnék köszönetet mondani a szakmai segítségért dr. Kopp Máriának és dr. Túry Ferencnek, az anyagi támogatásért a „Gyermek-Áldás" Alapítványnak és a kiutazáshoz nyújtott lehetőségért dr. Fónyad Lászlónak.

Resch Mária dr.

Telviran®

2g 5%-os krém

aciklovir

Herpesz ellenes krém

a legelterjedtebb herpeszvírusok okozta bőrtünetek kezelésére

- lerövidíti a gyógyuláshoz szükséges időt
- enyhíti a fájdalmat
- csökkenti a kiújulás gyakoriságát
- közgyógyellátottak részére térítésmentesen rendelhető
- vény nélkül is kapható

a virágzó ajkak ellen**szere**

SE special edition

További információ

EGIS

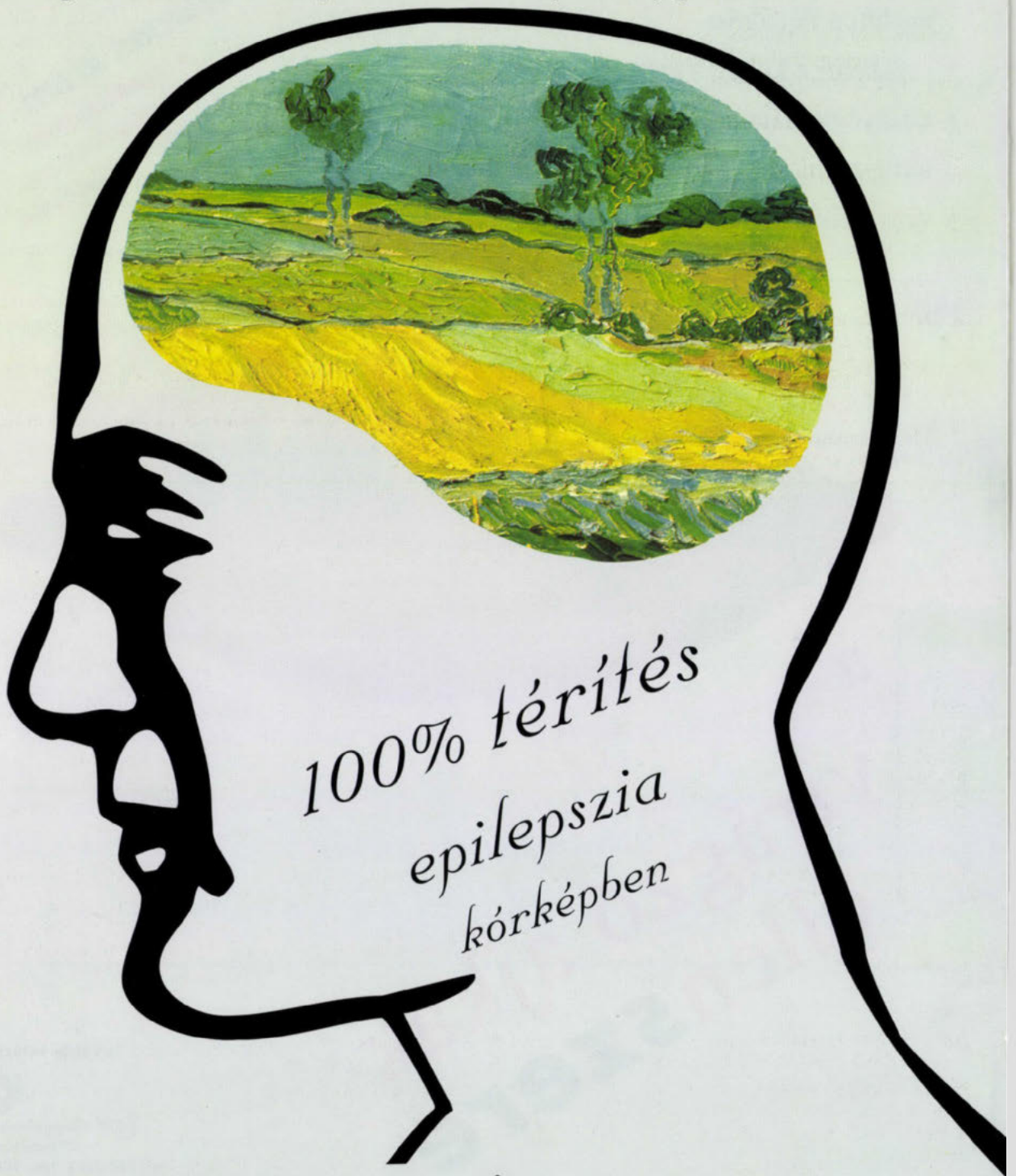
EGIS Gyógyszergyár Rt.
Termékosztály
tel: 260-2282 fax: 265-2192

200 és 400 mg-os Telviran tabletta is rendelkezésére áll Herpes zoster szisztémás kezelésére

Neurotop® retard

(karbamazepin)

használ trigeminusneuralgia, epilepsziás rohamok, alkoholelvonási tünetcsoport, mániás-depressziós kór (MDK) profilaxisa esetén



GEROT PHARMAZEUTIKA

H-1012 Budapest Pálya u. 9.

Tel.: (36-1) 201-5599 Fax: (36-1) 138-2172

HÍREK

Közlemény

Felhívjuk szíves figyelmüket, hogy társadalombiztosítási támogatással csak az Országos Egészségbiztosítási Pénztár által e célra rendszeresített és *térítés nélkül* rendelkezésre bocsátott vényen rendelhető gyógyszer, gyógyászati segédeszköz és gyógyfürdő kezelés.
A közbeszerzésről szóló 1995. évi XL. törvény alapján a személyspecifikus orvosi vények gyártására és szállítására meghirdetett nyílt közbeszerzési eljárás nyertese a *Pénzjegynyomda Rt.*
Kérjük vény-megrendeléseiket az eddigi gyakorlatnak megfelelően a munkáltatóknál vagy az illetékes megyei egészségbiztosítási pénztáraknál szíveskedjenek leadni.
Országos Egészségbiztosítási Pénztár

A **DOTE Tudományos Bizottsága** a **DAB Orvosi és Biológiai Szakbizottsága** a **DOTE Szívsebészeti Klinikájának** közreműködésével *1998. május 11-én, hétfőn, 18.00 órakor* a DAB Székházban (Debrecen, Thomas Mann u. 49. sz.) tudományos ülést rendez, melyre tisztelettel meghívjuk.

Program
1. *Horváth Ambrus, Szentkirályi István, Szűcs István, Péterffy Árpád:* Koszorúér műtétek szívmotor alkalmazása nélkül
2. *Herman Katalin, Szentgyörgyi Lajos, Bodnár Ferenc, Szokol Miklós:* Verő szíven végzett koszorúér áthidalások aneszteziája
3. *Szerafin Tamás, Horváth Géza, Maros Tamás, Jaber Osama, Galajda Zoltán, Péterffy Árpád:* Aorta billentyű műtétek mini sternotomiás behatolásból
4. *Vaszily Miklós, Bódi Annamária, Horváth Géza, Péterffy Árpád:* Balkamra redukciós plastica (sec. Batista)
5. *Szentkirályi István, Maros Tamás, Bodnár Ferenc, Péterffy Árpád:* Minőségellenőrzés a szívsebészetben
6. *Horváth Sándor, Aranyosi Jánosné, Gulyás Ilona, Maros Tamás, Bodnár Ferenc, Juhász Edit:* Rehabilitáció szívműtét után
7. *Péterffy Árpád:* Debrecen és a Szívsebészet

Belvárosi magánorvosi rendelőmben heti egy-két napra rendelési lehetőséget biztosítanék.
Tel.: 06-20-780-420

A DOTE Tudományos Bizottsága a DAB Orvosi és Biológiai Szakbizottsága a DOTE Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézetek közreműködésével *1998. május 4-én hétfőn, 18.00 órakor* a DAB Székházban (Debrecen, Thomas Mann u. 49. sz) tudományos ülést rendez.
Program
1. *Fésüs László:* Bevezető (10 perc)
2. *Aradi János:* Szintetikus oligonukleotidok biológiai aktivitása (10 perc)
3. *Tőkés Szilvia:* HIV-1 reverz transzkriptáz és replikáció gátlása kémiailag módosított oligonukleotidokkal (5 perc)
4. *Tőzsér József:* Retrovirális proteázok specifitása – ami a sorok között el van rejtve (10 perc)
5. *Bagossi Péter:* Retrovirális proteázok modellezése (5 perc)
6. *Szondy Zsuzsa:* Retinoidok a sejthalál molekulák és az immunsejtek apoptózisának szabályozásában (10 perc)
7. *Punyiczki Mária:* Hősokk fehérjék a Caenorhabditis elegans programozott sejtelhalásában (10 perc)
8. *Nagy László:* Génátíródás szabályozása hormon-receptorok által fiziológiás és patológiás körülmények között (10 perc)

PÁLYÁZATI HIRDEMÉNYEK

A **Bajcsy-Zsilinszky Kórház** (Budapest X., Maglódi út 89–91.) főigazgatója pályázatot hirdet a *Neuropszichiátriai Osztályra orvosi állás* betöltésére.
Elsősorban pszichiátriai érdeklődésű orvos jelentkezését várjuk. Előnyt jelent pszichiátriai szakvizsga.
Érdeklődni személyesen, vagy telefonon: 260-0933/2300.
A pályázati anyagot kérjük intézetünk Humánpolitikai Osztályára benyújtani.

Az **Országos Haematológiai és Immunológiai Intézet,** felvételre keres *1 fő haematológus szakorvost, 1 fő belgyógyász szakorvost* és *1 fő általános orvost* a Haematológiai Fekvőbeteg-osztályra.
Pályázni lehet: szakmai önéletrajz, valamint a bérigény megjelölésével, dr. László Előd, osztályvezető főorvosnál.
Cím: 1519 Budapest, Pf.: 424.

A **Fővárosi Önkormányzat Károlyi Sándor Kórház és Rendelőintézet** orvos igazgatója pályázatot hirdet az intézet *II. Belgyógyászati Osztályára 1 fő belgyógyász szakorvosi állás* betöltésére.
Pályázati feltétel:
– kardiológiai szakvizsga,
– coronaria őrzőben való jártasság.
Jelentkezni lehet: Dr. Regős László osztályvezető főorvosnál. Telefon: 160-2701. (1041 Budapest, Nyár utca 103. Károlyi Kórház).

A **Fővárosi Önkormányzat Jahn Ferenc Dél-pesti Kórház** (1204 Bp XX., Köves u. 2–4.) orvosszakmai igazgatója pályázatot hirdet: *a Mozgásszervi-Belgyógyászati Rehabilitációs Osztályra. 1 fő belgyógyász szakorvosi állásra.*
A pályázat elbírálásánál előnyt jelent:
– belgyógyászati szakképesítés, vagy legalább néhány éves belgyógyászati osztályon eltöltött gyakorlat;
– más klinikai szakképesítés esetén interdiszciplináris érdeklődés.
Besorolás és bérezés Kjt. szerint, az állás azonnal elfoglalható.

A **Tapolcai Városi Kórház-Rendelőintézet** orvos igazgatója pályázatot hirdet a *Tüdőgondozó Intézet* megüresedett *vezető főorvosi állására.*

Az állásra minimum 10 év gyakorlattal rendelkező tüdőgyógyász szakorvosok pályázhatnak.
Bérezés: Közalkalmazotti Tv. szerint.
Az állás azonnal elfoglalható.

A **balatonfüredi DRC Laboratórium** felvesz molekuláris genetikai munkára *pályakezdő vegyészt, orvost vagy biológust.*
A laboratórium részt vesz hazai és nemzetközi genetikai programokban, gyógyszervizsgálatokban.
Olvasás szintű angol nyelvtudás, a molekuláris biológiai munkában való jártasság, az automata DNS szekvenátor és HPLC technikák ismerete előnyt jelent.
Jelentkezés szakmai önéletrajzzal: DRC 8231, Balatonfüred, Pf.: 85,
tel.: 87/481-616.

Foglalkozás-Egészségügyi Szolgálat pályázatot hirdet heti 9 órában *reuma szakorvosi állás* betöltésére.
Érdeklődni és jelentkezni a 210-0386 telefonszámon dr. Őz Piroska főorvosnál lehet.

Szarvas Város Önkormányzata Egyesített Gyógyító-megelőző Intézet orvos-igazgatója (Szarvas, Szabadság u. 11. sz.) pályázatot hirdet *belgyógyász szakorvosi állásra.*
Az állás betöltéséhez belgyógyász szakorvosi képesítés szükséges.
Bérezés: KJT. alapján.
Az állás azonnal betölthető.

A **Fővárosi Önkormányzat Károlyi Sándor Kórház és Rendelőintézet** orvos igazgatója pályázatot hirdet az intézet IV. kerületi Szakorvosi Rendelőintézet Neurológiai szakrendelésére – *1 fő neurológus szakorvosi állásra* – neurológus szakorvos számára.
Jelentkezés: Dr. Simonffy Márta rendelőintézeti főorvosnál. Telefon: 1694-777/1610 (1043 Budapest, Görgey Artur út 30.).

A **Fővárosi Önkormányzat Károlyi Sándor Kórház és Rendelőintézet** orvos igazgatója pályázatot hirdet az intézet I. Belgyógyászati osztályára *1 fő belgyógyász orvosi állás* betöltésére, határozott idejű szerződéssel.
Pályakezdők jelentkezését várjuk.
Jelentkezni lehet: Dr. Cseh Károly osztályvezető főorvosnál.
Telefon: 160-1448 (1041 Budapest, Nyár utca 103. Károlyi Kórház).

Budapesti háziorvosi rendelőnkbe háziorvostan szakvizsgával, illetve foglalkozás-egészségügyi szolgálatunkba, foglalkozás-egészségügyi szakvizsgával rendelkező kollégákat keresünk részmunkaidős állásba.
Idegen nyelv tudása előnyt jelent.
Keresünk továbbá központi háziorvosi ügyeleteinkbe sürgősségi betegellátásban jártas kollégákat.
Önéletrajzát a következő címre várjuk: Falck SOS Kft., 1525 Budapest, Pf. 154.

Ultrahang jártassággal és angol nyelvismerettel rendelkező radiológus szakorvost keresünk budapesti magánklinikára. Érdeklődni lehet a 325-9999-es telefonszámon.

Ferencvárosi Egészségügyi Szolgálat (1095 Budapest, Mester u. 45.) igazgató főorvosa pályázatot hirdet *orvosi állás* betöltésére a mozgásszervi betegek akupunktúrás kiegészítő terápiájának ellátására.
Pályázati feltételek:
- orvosi diploma,
- az akupunktúra elméleti és gyakorlati ismereteiből HIETE vizsga igazolása,
- klinikai gyakorlat,
- szakmai önéletrajz,
- erkölcsi bizonyítvány.

Bérezés a Kjt. szerint. Jelentkezési határidő: a megjelenéstől számított 15 nap. Pályázat benyújtása: dr. Bodnár Attila igazgató főorvos titkársága.

Üzemi és háziorvosi rendelőmben szívesen alkalmaznék alapellátásban jártas nyugdíjas kollégát.
Érdeklődésüket várom a 257-6369-es telefonszámon, és a 257-6269-es faxszámon.

Reménysugár Habilitációs Intézet (1223 Budapest, Kápolna u. 3.) felvételt hirdet *gyermekgyógyász szakorvos, osztályvezető főnővér* részére.
Bérezés: Kjt. szerint. Jelentkezés és további információ a főigazgató titkárságán 226-8165-ös telefonszámon.

MEGRENDELHETI külföldre bárhová, forintfizetés mellett

az ORVOSI HETILAP-ot

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